

ANNÉE 1969

SÉRIE E N° 195

THÈSE

présentée à

LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(diplôme d'état)

par

Madame LE QUANG THUAN Ngoc Tram

Sujet :

NOUVELLES VOIES D'ACCÈS
AUX SELS DE BERBINIUM

Soutenue le 11 Juin 1969

JURY

Monsieur le Professeur J.A. GAUTIER

Président

Monsieur le Doyen P. MALANGEAU

Monsieur le Professeur J. GARDENT

} Examinateurs

ANNÉE 1969

SÉRIE E N° 195

THÈSE

présentée à

LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(diplôme d'état)

par

Madame LE QUANG THUAN Ngoc Tram

Sujet :

NOUVELLES VOIES D'ACCÈS
AUX SELS DE BERBINIUM

Soutenue le 11 Juin 1969

JURY

Monsieur le Professeur **J.A. GAUTIER**

Président

Monsieur le Doyen **P. MALANGEAU**

Monsieur le Professeur **J. GARDENT**

} Examinateurs



PERSONNEL DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

M. MALANGEAU P.		DOYEN
M. GUILLOT M.	O +	Assesseur
M. DELAVEAU P.		Assesseur
M. RODINEAU L.	+	Secrétaire Général
Mme FERRARI S.		Attaché principal A.U.
M. JEANDEL L.		Attaché A.U.
Mme ESPINASSE M.L		Attaché A.U.
M. BREEN A.	+	Attaché I.U.
M. JACOB A.	+	Attaché A.U.
Mme MUR A.M.		Attaché A.U.
Mlle FRIZOL E.		Attaché A.U.
M. TRICAN J.N.		Attaché A.U.

DOYEN HONORAIRE

M. VALETTE Guillaume O +

PROFESSEURS HONORAIRES

M. LAUNOY L.		O +
M. FLEURY P.		O +
M. PICON M.		O +

PROFESSEURS

M. JANOT M.M.	O +	Membre de l'Institut	Pharmacie Galénique (T)
M. VALETTE G.	O +		Pharmacodynamie (T)
M. PARIS R.	O +		Matière médicale (T)
M. GUILLOT M.	O +		Physique (T)
M. GAUTIER J.A	O +		Chimie Organique (T)
Mle LAMBIN S.	+		Microbiologie (T)
M. RAOUL Y.	+		Physiologie (T)
M. COURTOIS J.	+		Chimie Biologique (T)
M. DOMANGE L.	O +		Chimie Générale et Minérale(T)
M. TRUHAUT R.	O +	Membre de l'Institut	Toxicologie et Hygiène Industrielle (T)
M. MORETTE A.	+		Hydrologie (T)

M. CAVIER R.	+	Parasitologie (T)
M. QUEVAUVILLER A.	+	Hygiène et Education Sanitaire (T)
M. MOREAU R.	+	Pharmacie Chimique (T)
M. GERMAN A.		Microbiologie (T)
M. PIETTE M.	+	Hématologie (T)
M. MALANGEAU P.		Chimie Analytique (T)
M. GIRARD M.	+	Biochimie Appliquée (T)
M. DILLEMANN G.		Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie (T)
M. DEYSSON G.	+	Botanique (T)
M. FLAHAUT J.		Minéralogie (T)
M. RENAULT J.		Chimie Organique (T)
M. Le HIR A.		Pharmacie Galénique (T)
M. BOUDENE C.		Toxicologie et Hygiène Industrielle (T)
M. LARUELLE P.		Physique (T)
M. ROSSIGNOL P.		Pharmacodynamie (T)
M. RENAULT H.		Physique
M. BOURDON R.		Chimie Analytique
M. REYNAUD P.		Pharmacie Chimique
M. Le MOAN R.		Toxicologie
M. POISSON J.		Pharmacie Galénique
M. MICHEL R.		Endocrinologie (T)
M. LECLERC M.		Hématologie
M. PERCHERON F.		Chimie biologique
M. SAVEL J.		Biologie Animale

MAITRES de CONFERENCES

M. PAOLETTI C.	Toxicologie
M. DESVIGNES A.	Cryptogamie et Technique Bactériologique
M. BORY J.	Microbiologie
M. MIOCQUE M.	Chimie Organique
M. GUIGNARD J.L.	Botanique Générale
M. GOUNELLE J.C.	Physiologie
M. BINET P.	Biologie Animale
M. COMBET FARNOUX C.	Chimie Organique
Mme PLAT M.	Législation et Déontologie Pharmaceutique
M. DELACOUX E.	Pharmacie chimique
M. DUCHON D'ENGENIERES M.	Chimie organique
M. ADOLPHE C.	Physique
M. GUERNET M.	Chimie Analytique
M. DIDRY J.	Mathématiques appliquées aux Sciences expérimentales

M. KHODADAD P.	Chimie Minérale
M. PUISIEUX F.	Pharmacie Galénique
M. GUERIN H. chargé de cours	Matière médicale
M. PERLES R. (dél.)	Chimie Biologique
M. YONGER J. (dél.)	Chimie Analytique
M. MESTRE J. (dél.)	Botanique
M. RIVET J. (dél.)	Chimie Générale et Minérale
M. HAZEBROUCQ G. (dél.)	Physique
M. BOURRINET P. (dél.)	Hygiène
M. ETIENNE J. (dél.)	Mathématiques
M. SOULEAU Ch. (dél.)	Chimie générale et minérale
M. HAMON M. (dél.)	Chimie analytique
M. AGNERAY J. (dél.)	Biologie
M. DREUX C. (dél.)	Biochimie Appliquée
M. ROUSSELET F. (dél.)	Chimie Analytique

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

M. GESTEAU P. +
 M. GUERIN H. +
 Mme HARISPE M.
 Melle LONGUEVALLE S.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

(Liste alphabétique)

M. ADAM Yves	T.P. Pharmacie Chimique 5e A.
M. AYMARD Pierre	E.D. Physiologie
Mlle BARNIER Suzanne (dél.)	Mathématiques
Mlle BERNARD Jacqueline	Bactériologie 5e A.
M. BESANCON Pierre (dél.)	Mathématiques
Mme BLANC Jeanine	E.D. Chimie Organique 1ère A.
Mme BONALY Jacqueline (dél.)	E.D. Botanique 1ère A.
Mlle BOURNIQUE Claude	T.P. Physiologie Végétale
M. BRALET Michel (dél.)	E.D. Zoologie 1ère A.
M. CANAL Jacques (dél.)	Biochimie appliquée 5e A.
M. CARLIER Alain	CES Pharmacie Galénique Industrielle
M. CARRE Daniel (dél.)	Mathématiques
Mlle CARRERE Clothilde	TP. Microbiologie 4e A.
Mme CENAC Jacqueline	CES Parasitologie
M. CERCEAU Henri (dél.)	E.D. Chimie Minérale 1ère A.
Mme CHARPENTIER Madeleine	E.D. Chimie Générale et Minérale
M. CHERON J. Marie (dél.)	T.P. Chimie Biologique
Mlle CHOIX Marguerite	T.P. Pharmacie Galénique
Mlle CLAIR Geneviève	E.D. Essais Médicaments Végétaux
M. DAGRON Christian	E.D. Chimie Générale et Minérale
M. DAVY Jean (dél.)	CES Biochimie
Mlle DECAUDIN M. Thérèse	T.P. Parasitologie 4e A.
M. DELATTRE Jacques (dél.)	Biochimie Appliquée 5e A.
M. DELCOURT Alain (dél.)	E.D. Botanique
M. DOUSSIN Alexandre	T.P. Chimie Analytique 5e A.
Melle DUMANT Geneviève	CES Contrôle médicaments (Physico-chim.)
Mme DUPONT Charlotte	P.T. Pharmacodynamie
M. ETIENNE Guy	T.P. Pharmacie Galénique
Mme FAURE Liliane	E.D. Chimie Organique
Mlle FLEURY Solange	E.D. Chimie Analytique Quantitative 2e A.
Mlle FOGLIETTI Anne-Marie	T.P. Chimie Biologique
M. GIRARDEAU François (dél.)	T.P. Chimie Organique 5e A.
M. GOBERT Jean (dél.)	T.P. Zoologie 1ère A.
Mlle GOURSAT Marie-José	E.D. Botanique 1ère A.
M. GROSSIORD J. Louis (dél.)	T.P. Physique 1ère A.
Mlle GUILLOUX Edith (dél.)	T.P. Chimie Biologique
M. HENRY Jacques	Essais médicaments chimiques et galéniques
Mme HUBERT Jeanne	CES Bactériologie, Immunologie
Mme JULIEN Maud	E.D. Physique 2e A.
M. JULIEN René	E.D. Chimie Générale et Minérale 1ère A.

Mlle JUND Yvonne	CES Microbiologie, Bactériologie
M. LALLEGERIE Pierre (dél.)	CES Biochimie
M. LAROCHE Jacques	Hygiène Education Sanitaire
M. LEBOEUF Michel	CES Pharmacotechnie Galénique
Mme LEDUC Yvette	Chimie Analytique Qualitative
M. LEGENDRE Lucien (dél.)	T.P.Chimie Organique 2e A.
Mme LEGER Nicole	Parasitologie 5e A.
M. LELUAN Georges	Bactériologie CES.
M. LELUC Robert	T.P.Microbiologie 5e A et
	Biologie
M. LEMAY René	Législation
M. LEPAREUR Christian (dél.)	Mathématiques
Mme LEQUANG Thuan	T.P.Chimie Analytique Qualitative
M. LEVILLAIN Pierre	E.D.Chimie Analytique 1ère A.
Mme LEVY Françoise (dél.)	E.D. Botanique 2e A.
M. LIKFORMAN Joseph	E.D. Physique 1ère A.
Mlle LONGEVIALLE Monique	E.D. Botanique 1ère A.
M. MACCARIO Jean (dél.)	Mathématiques
M. MAHUZIER Georges	T.P.Chimie Analytique Qualitative
M. MANDEREAU Jean	CES Pharmacotechnie Chimique
M. MANET Léon	Chimie Biologique CES.
M. MARTIN FRERE Henry	T.P.Chimie Générale et Miné-
	rale 1ère A.
M. MAUGUEN Yves (dél.)	Mathématiques
Mlle MICHELET Annick	E.D.Chimie Générale et Miné-
	rale 2e A.
Mlle MORIN Hélène	CES Pharmacodynamie
Mme MOURY Jacqueline (dél.)	T.P. Zoologie 1ère A.
M. N'GUYEN Phu Lich (dél.)	CES Toxicologie
Mme NOTTEGHEM M. Jacqueline	T.P.Parasitologie 4e A.
Mme PANOUSE Jacqueline	Microbiologie et Virologie CES
Mme PAOLAGGI Françoise	CES Electrochimie
M. PARIS Michel	CES Contrôle médicaments
	(biologie)
M. PESTIS Jean	T.P.Anatomie Physiologie Humaine
Mme PIETTE Colette	Hématologie Biologie 5e A.
M. POULAIN Pierre	CES Hématologie
M. POUSSET Jean-Louis	Chimie Extractive
M. QUENEZ Pierre	T.P.Chimie Générale et Miné-
	rale 1ère A.
Mme ROBERT Monique	CES Immunologie Microbiologie
M. RODIER Noël (dél.)	E.D.Physique 2e A.
Mlle ROLLEN Alice +	T.P. Botanique 1ère A.
Mlle ROUSSELET Renée	Essais Médicaments Végétaux
Mme RUDLER M. (dél.)	E.D.Chimie Organique
Mme SALES Nicole	T.P.Phyiologie
M. SCHUSTER Jean	Toxicologie 4e et 5e A.
Mlle SORIA Claudine	Biochimie Appliquée 5e A.

Mme SEILLER Monique	T.P. Pharmacie Galénique Industrielle
Mlle STRUPLER Nicole	E.D. Chimie Générale et Minérale lère A.
M. THUONG CONG TRIEU	T.P. Chimie Analytique Quantitative
Mlle TROUPEL Solange (dél.)	T.P. Chimie Analytique Quantitative
M. VIERFOND J. Michel	T.P. Chimie Organique 5e A. (synthèse organique)
M. VILLERS Jacques	T.P. Physique 2e A.
Mme WELBY Josette (dél.)	T.P. Pharmacie Galénique

BIBLIOTHEQUE

Mlle RUYSEN Y. +	Conservateur en Chef
Mme DESGRIPPES A.	Conservateur
Mlle BOUVRESSE A.M.	Bibliothécaire
Mme COULET M.A.	Bibliothécaire
Mlle LANGLOIX C.	Bibliothécaire

Légion d'honneur	{	+	Chevalier
		O	Officier
		C	Commandeur

Ce travail a été effectué au laboratoire de la pharmacie de l'Hôpital Boucicaut sous la direction de M. Victor HARLAY, Pharmacien des Hôpitaux de Paris. Toujours bienveillant, il a guidé nos premiers pas dans la chimie organique avec son profond savoir et sa très grande simplicité. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos sentiments affectueux, et de notre respectueuse et profonde reconnaissance.

M. le Professeur J. GARDENT a, dès l'origine, suivi nos recherches avec attention. Nous lui exprimons ici toute notre vive reconnaissance pour les nombreux conseils expérimentaux et bibliographiques qu'il nous a donnés avec une inaltérable amabilité.

M. le Professeur J.A. GAUTIER nous a toujours accueilli avec bienveillance. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Nous remercions très vivement Monsieur le Doyen P. MALANGEAU de l'accueil qu'il a bien voulu nous réserver. Nous lui sommes reconnaissant ainsi qu'à MM. les Professeurs J.A. GAUTIER et J. GARDENT de l'honneur qu'ils nous font en acceptant de constituer le Jury de cette thèse.

M. PLAT a réalisé les spectres RMN et nous a largement aidé à les interpréter. Nous lui adressons nos sincères remerciements.

Les spectres IR et analyses complémentaires ont été effectués par le laboratoire de M.J. GARDENT. Nous remercions bien vivement Madame LECUYER qui les a réalisés.

NOUVELLES VOIES D'ACCES AUX
SELS DE BERBINIUM

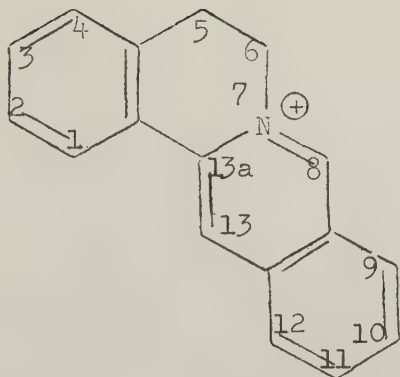
-:-

INTRODUCTION

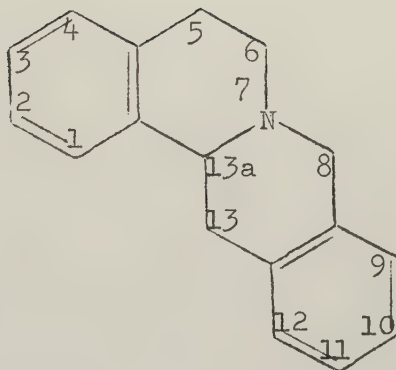
De nombreux alcaloïdes possédant un noyau tétracyclique monoazoté, dénommé berbinique, se trouvent à l'état naturel dans diverses plantes des familles des berbéridacées, ménispermacées, renonculacées, rutacées etc.. Certains de ces alcaloïdes sont connus depuis fort longtemps : berbérine, palmatine, canadine ... Ils diffèrent les uns des autres par le degré d'hydrogénation de l'un des noyaux azotés et la position des substituants sur le squelette berbinique commun.

Du fait, notamment, de leur connaissance ancienne la nomenclature de ces produits est quelque peu confuse. Dans le travail qui va suivre nous adopterons les noms triviaux d'alcaloïdes lorsqu'ils sont consacrés par un long usage et pour le reste la nomenclature adoptée par les "chemical abstracts".

Dans ce système les produits ayant le même degré d'insaturation que la berbérine sont appelés sels de berbinium tout en précisant la place des doubles liaisons dans les cycles azotés : sels de déhydro-7.8.13.13a berbinium (1). Les dérivés tétrahydrogénés correspondants sont considérés comme des dérivés de la berbérine (2).



(1)

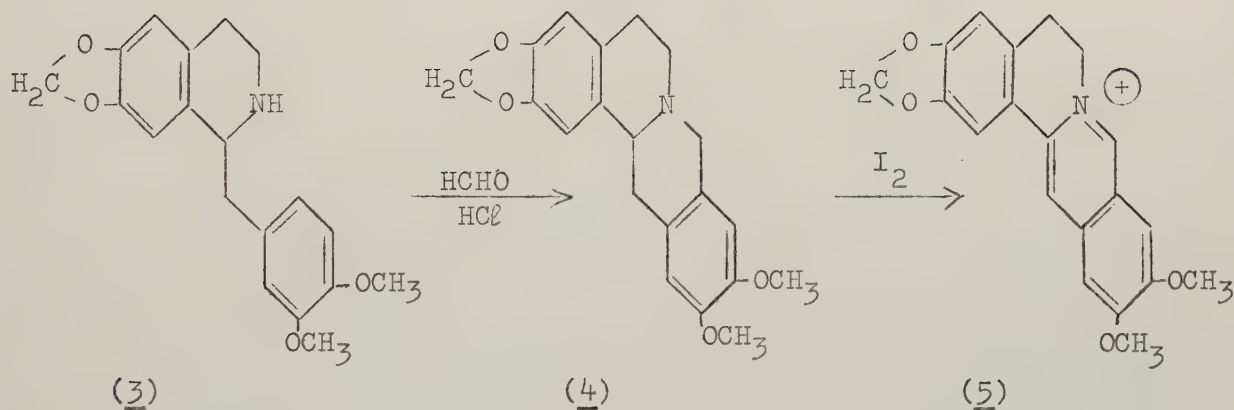


(2)

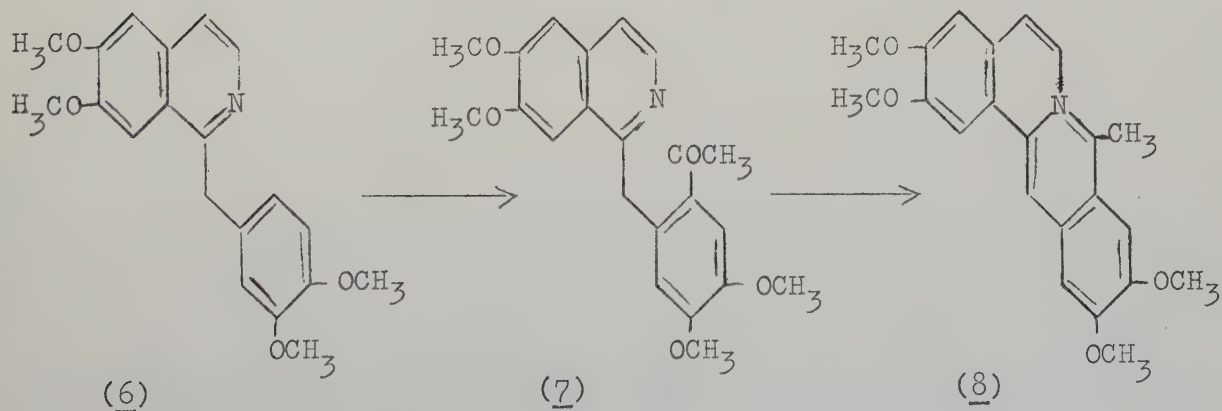
Les méthodes de synthèse de ces types de composés sont assez nombreuses. Elles sont pour l'essentiel rapportées dans le livre de R.H.F. MANSKE (1,2). Nous ne rappelons brièvement ici que les synthèses partant des benzyl-1 isoquinoléines, benzyl-1 dihydro-isoquinoléines ou benzyl-1 tétrahydro-isoquinoléines, ces synthèses étant en effet en rapport plus étroit avec le travail que nous nous proposons d'exposer.

Un premier type de synthèse consiste à faire réagir le formol sur une benzyl-1 tétrahydro-isoquinoléine pour obtenir une berbérine ultérieurement oxydable par l'iode pour obtenir un sel de berbérinium. C'est par ce procédé que PICTET et GAMS en 1911 (3) tentèrent d'obtenir la berbérine au départ de la vératryl-1 méthylène dioxy-6.7 tétrahydro-isoquinoléine (3).

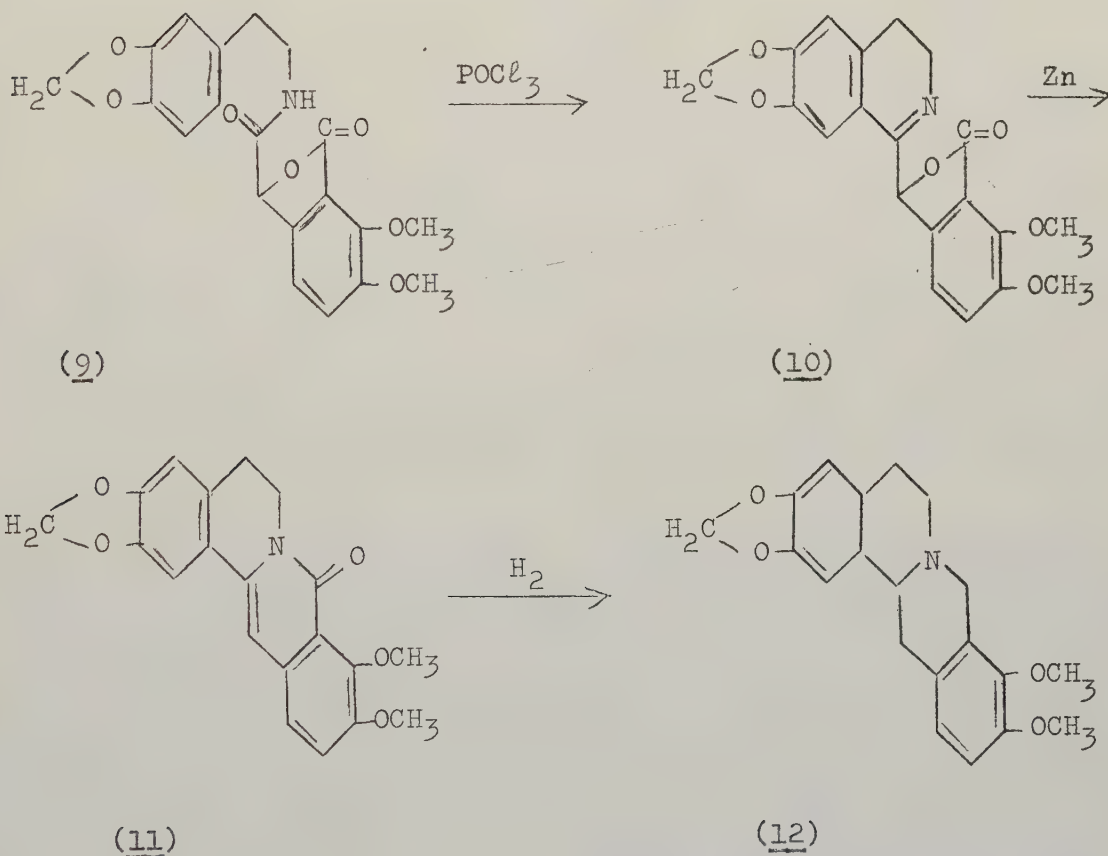
En réalité d'ailleurs ces auteurs obtinrent non la berbérine mais un isomère de celle-ci (5), la cyclisation s'effectuant en para et non pas en ortho d'un groupement méthoxy. Ce type de synthèse est assez général et a été appliqué à différentes reprises (4.5).



En 1920, SCHNEIDER et SCHROETER (6) ont fait une synthèse du noyau berbinique, remarquable par sa simplicité. La papavérine (6) est soumise à l'action d'un mélange d'anhydride acétique et d'acide sulfurique. Il y a formation d'une acétyl papavérine (7) puis cyclisation spontanée de celle-ci en sel de méthyl-8 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-5.6.7.8.13.13a berbinium ou coralyne (8).



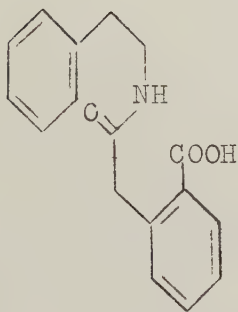
W.H. PERKIN et ses collaborateurs en 1925 (7) ont proposé un mode de synthèse partant de l'amide de la β pipéronylamine et de l'acide méconine carboxylique (9). Cet amide traité par l'oxychlorure de phosphore donne un intermédiaire dihydroisoquinoléique (10) qui sous l'action du zinc en milieu acétique conduit à l'oxyberbérine (11). Celle-ci peut enfin être réduite par réduction cathodique en tétrahydroberbérine (12).



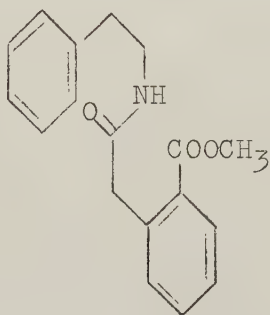
Ce procédé a été utilisé pour obtenir la berbérine mais il est laborieux et manque de généralité du fait de la faible accessibilité des matières premières.

Un procédé voisin et plus simple a été appliqué dans divers cas. Il consiste à faire l'amide (13) d'une phényléthylamine et d'un acide homophtalique. On estérifie ensuite la

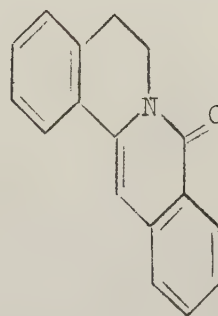
fonction acide libre et l'ester (14) obtenu est cyclisé en oxo-8 déhydro-13.13a berbérine (15).



(13)



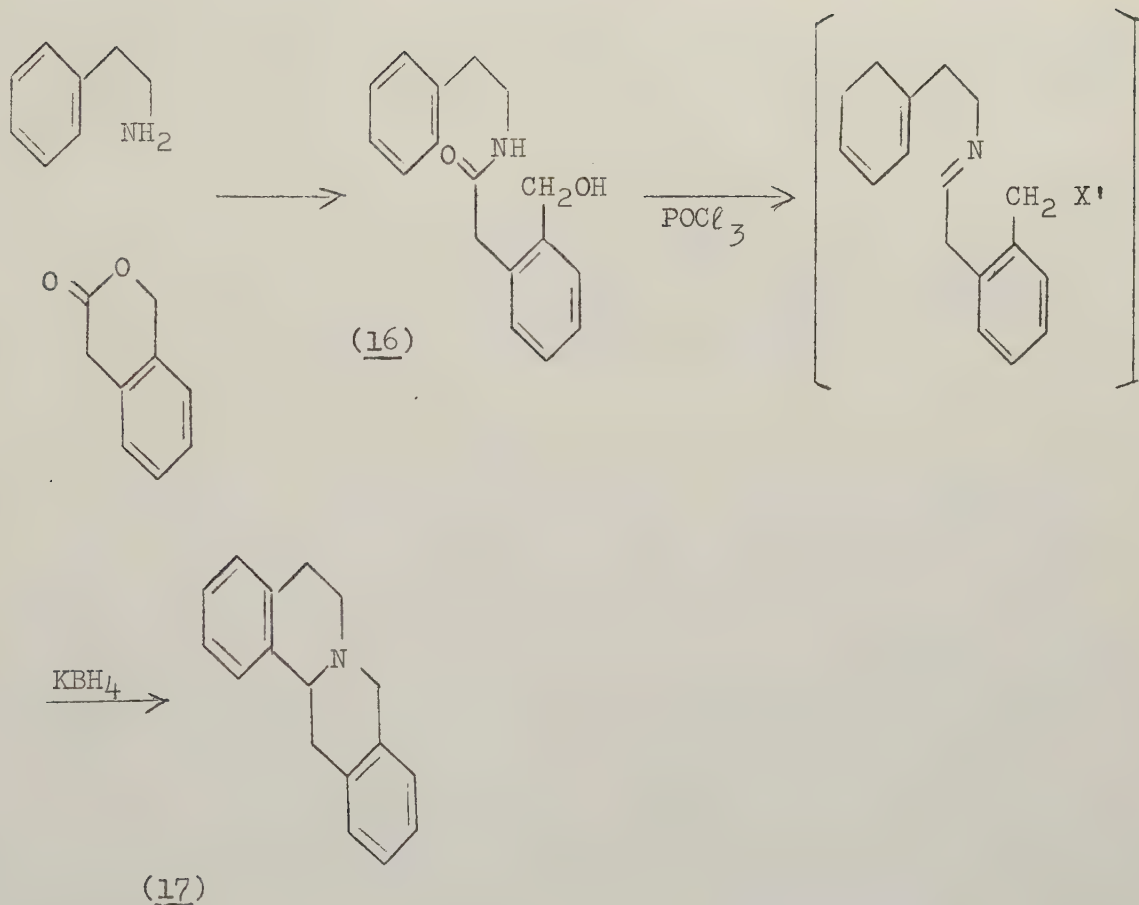
(14)



(15)

Ce type de procédé a été utilisé pour la synthèse de la berbérine (8) de la corydaline (9). Il a été récemment repris dans une série de brevets (10) pour préparer des dérivés très variés.

Une variante consiste à amidifier la phényléthylamine par un isochromane puis à cycliser l'amide (16) en dérivé berbérinique (17) (11).



Les méthodes de synthèse du noyau berbinique à partir des benzyl-1 isoquinoléines, benzyl-1 dihydro-isoquinoléines et benzyl-1 tétrahydro-isoquinoléines sont donc nombreuses mais il faut remarquer qu'en dehors de la synthèse de SCHNEIDER et SCHROETER (6) qui manque de généralité, elles conduisent toutes dans un premier stade à des dérivés hydrés et parfois oxygénés ce qui nécessite un ou plusieurs stades supplémentaires pour accéder aux sels de berbinium. Par ailleurs les matières premières telles que les acides homophtaliques sont parfois laborieuses d'accès. Enfin il n'existe pas de procédés permettant de façon simple et générale d'obtenir des sels de berbinium substitués en 8.

Nous nous sommes donc proposés d'obtenir de façon aussi directe que possible les sels de berbinium en partant des matières premières simples. Nous y sommes parvenus par deux groupes de procédés.

1°) en partant des benzyl-1 dihydro-isoquinoléines qui sont acylées à l'azote. Les dérivés acylés obtenus sont ensuite cyclisés en sels de berbinium sous l'influence de divers réactifs acides (acide sulfurique, acide polyphosphorique, acide phosphorique (100 %)).

2°) en partant des benzyl-1 dihydro-isoquinoléines ou benzyl-1 isoquinoléines qui sont traitées par le réactif de VILSMEIER HAACK (diméthyl formamide oxychlorure de phosphore) et directement transformées en sels de déhydro-7.8.13.13a berbinium et déhydro-5.6.7.8.13.13a berbinium.

CHAPITRE PREMIER

-:-

SYNTHESE DES SELS DE BERBINIUM PAR CYCLISATION DES BENZYLIDENE-1 TETRAHYDRO-1.2.3.4 ISOQUINOLEINES

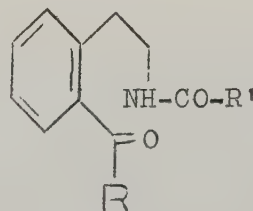
-:-

On sait que les dihydro-3.4 isoquinoléines substituées en 1 sont susceptibles suivant la nature du substituant porté en 1 et suivant les conditions opératoires de conduire sous l'action des chlorures ou anhydrides d'acide à deux sortes de dérivés acylés à l'azote.

1°) le premier type de réaction est applicable quelle que soit la nature du substituant porté en 1, et aboutit à des phénéthylamines N-acylées ortho cétoniques.

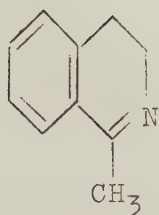


(18)

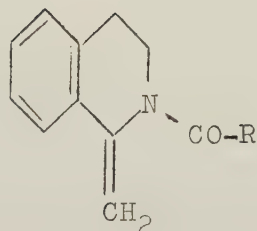


(19)

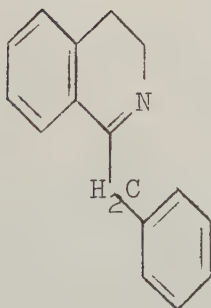
2°) le deuxième type de réaction n'est applicable que dans le cas où le substituant porté en 1 comporte sur le carbone le plus voisin du cycle isoquinoléique un hydrogène suffisamment mobile (méthyl-1 dihydro-isoquinoléines, benzyl-1 dihydro-isoquinoléines) on peut alors obtenir des dérivés N-acylés de méthylène-1 ou benzylidène-1 tétrahydro-1.2.3.4. isoquinoléines (21,23).



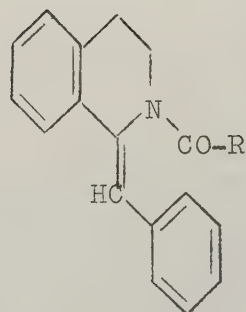
(20)



(21)



(22)

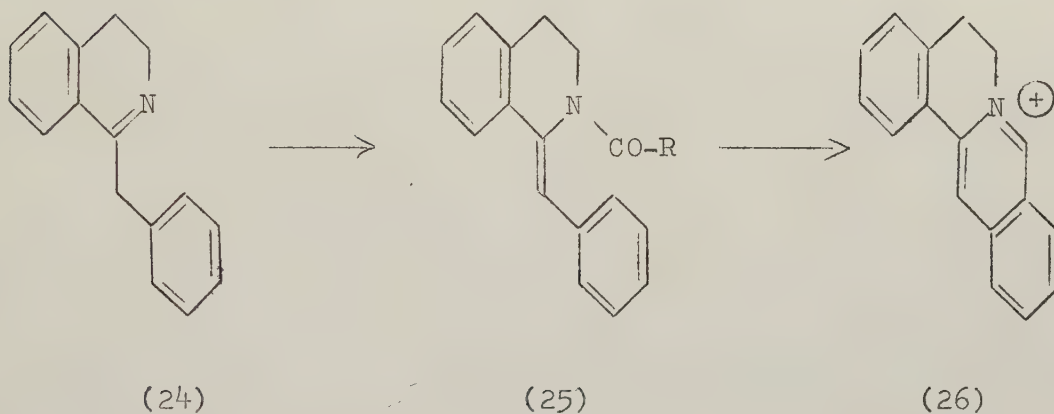


(23)

Ces dérivés acylés commodes d'accès ont à différentes reprises été employés comme matières premières pour des synthèses diverses. Les dérivés acylés d'aroyl-1 dihydro-isoquinoléines ont été utilisés pour accéder à des dérivés d'aryl-1 benza-zépines-3 (12,13) ; les dérivés acylés de méthyl-1 dihydro-isoquinoléines pour accéder à des phénéthyl-1 isoquinoléines (14); les dérivés carbéthoxylés de benzyl-1 dihydro-isoquinoléines pour obtenir par irradiation U.V. des dérivés du déhydro aporphane et accessoirement des dérivés de déhydro-oxo-berbine (15). Plus récemment par irradiation U.V. de benzylidène-1 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines N-acétylées en présence d'iode les iodures de berbinium correspondant ont été obtenus avec de bons rendements (16).

Le travail que nous avons entrepris a consisté au départ des benzyl-1 dihydro-isoquinoléines à préparer des dérivés N-acylés de benzylidène-1 tétrahydro-isoquinoléines puis à étu-

dier la possibilité de les cycliser sous l'action de divers réactifs acides.

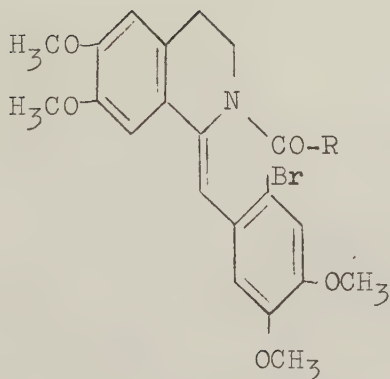


Bien que les dérivés acylés de dihydro-isoquinoléines aient déjà été préparés en assez grand nombre nous préciserons d'abord quelques points relatifs à leur préparation puis nous étudierons les différents réactifs utilisables pour leur cyclisation enfin nous apporterons la preuve que les produits obtenus sont bien des sels de berbinium.

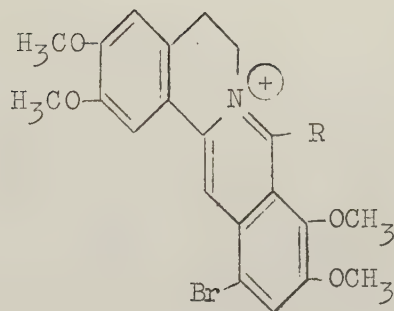
A - PREPARATION DES BENZYLIDENE-1 TETRAHYDRO-1.2.3.4 ISOQUINO- LEINES N-ACYLEES

Nos matières premières ont été la benzyl-1 diéthoxy-6.7 dihydro-3.4 isoquinoléine, la dihydro-3.4 papavérine et la dihydro-3.4 bromo-6' papavérine. Cette dernière matière première a été utilisée en vue de bloquer la position en para par rapport au méthoxy et d'obtenir des sels de berbinium du type le plus couramment rencontré à l'état naturel.

Nous verrons ultérieurement que cette tentative n'a pas été couronnée de succès.



(27)



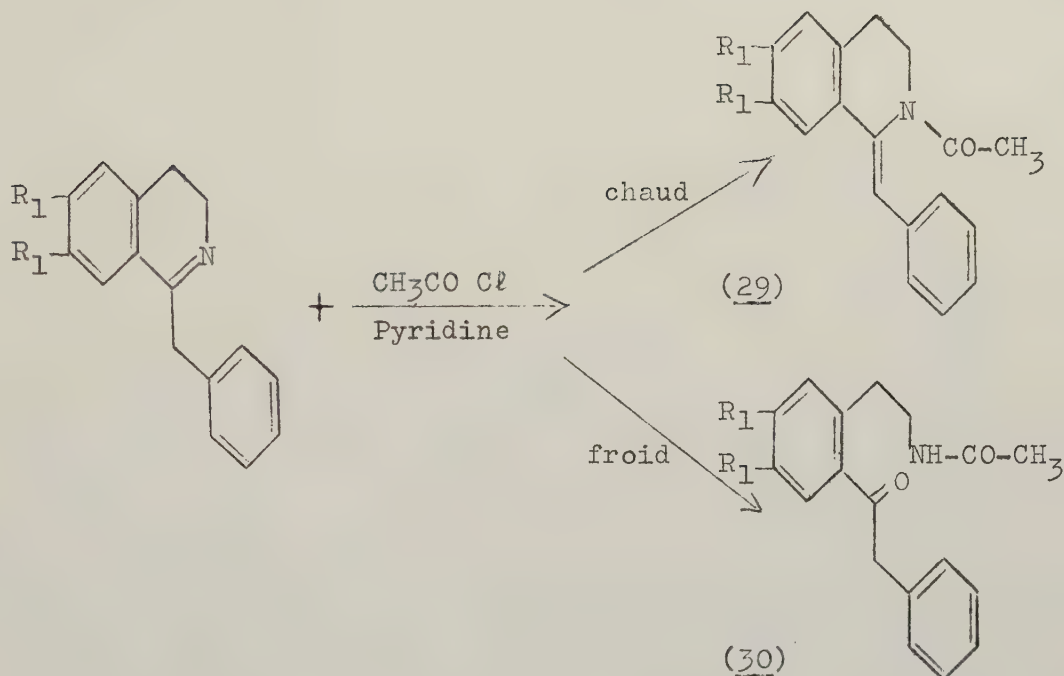
(28)

a) Benzoylations :

Elles ont été obtenues par action du chlorure de benzoyle sur les dihydro-isoquinoléines dans la pyridine suivant la technique indiquée par J. GARDENT (17). Nous avons simplement observé que les rendements étaient améliorés si au lieu d'opérer à la température du laboratoire on opérait au bain marie bouillant pendant une heure.

b) Acétylations :

Elles sont plus délicates à réaliser. Si l'on tente de faire réagir le chlorure d'acétyle et la pyridine sur les dihydro-isoquinoléines, le chlorure d'acétyle est en grande partie détruit et on observe peu ou pas d'acylation des dihydro-isoquinoléines. Nous avons par contre pu obtenir le résultat désiré en opérant de la façon suivante. La benzyl-1 dihydro-isoquinoléine est mise en contact avec le chlorure d'acétyle à température du laboratoire. L'excès du chlorure d'acétyle est éliminé et le résidu traité à chaud par la pyridine. On aboutit alors à une prédominance de la forme benzylidénique N-acétylée (29). Il faut remarquer que si l'action de la pyridine est conduite à la température ordinaire on obtient une prédominance de la forme acétylée ouverte (30).



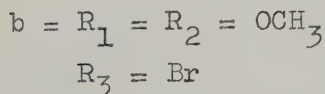
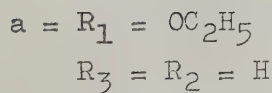
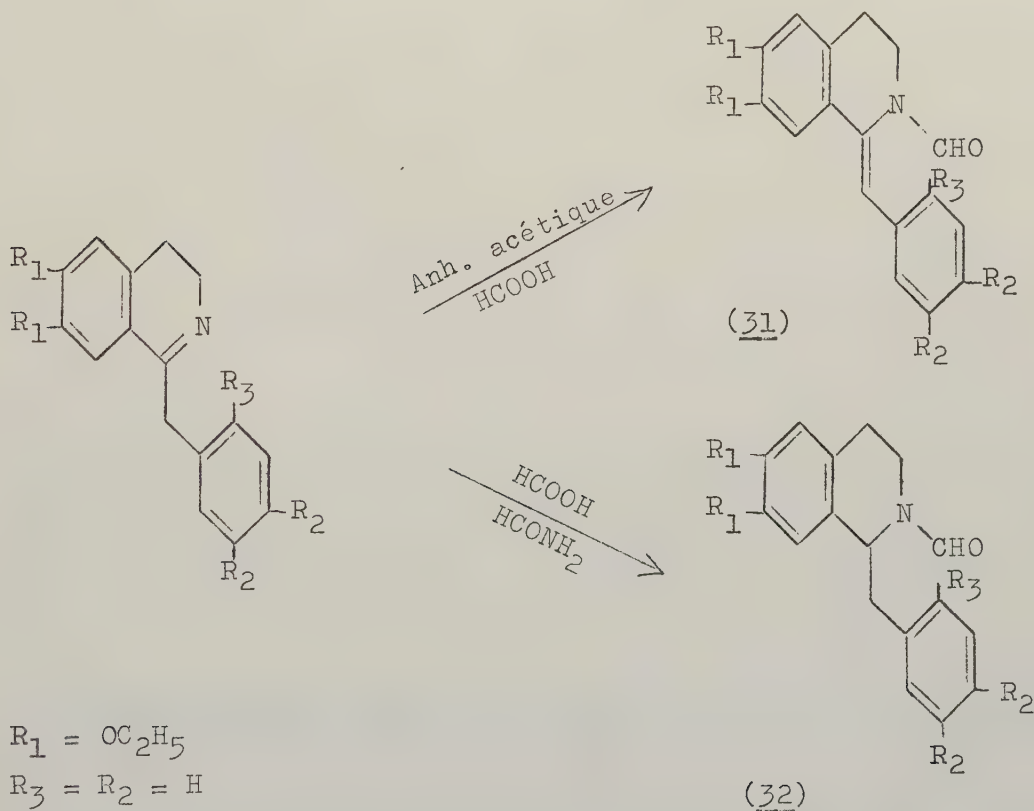
Toute tentative de fermeture du cycle pour transformer la forme acétylée ouverte (30) en la forme fermée (29) se solde par des échecs, en effet : l'action de l'oxytrichlorure de phosphore dans le benzène, ou celle du méthylate de sodium n'a abouti qu'à l'hydrolyse du radical acétyle ; de même le chauffage à sec est sans effet.

Une autre technique proposée par BAXTER et SWANN (18) pour l'acétylation de la dihydropapavérine comporte le chauffage du chlorhydrate de la dihydropapavérine avec l'anhydride acétique et de l'acétate de sodium fondu. Nous avons pu appliquer avec succès ce genre de technique.

c) Formylations :

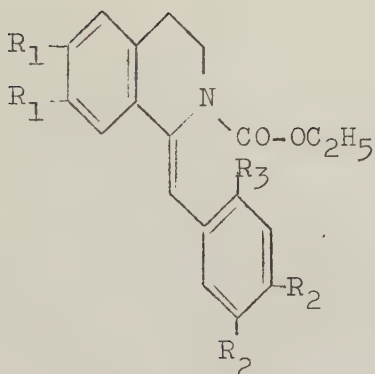
Elles se font simplement par action à chaud ou même à la température ordinaire pendant un temps suffisant sur les sels de benzyl-1 dihydro-isoquinoléines de l'anhydride mixte formique acétique en présence d'acétate de sodium fondu (18).

Nous avons également préparé des dérivés N-formylés de benzyl-1 tétrahydro-isoquinoléines par action d'acide formique et de formamide sur les dihydro-isoquinoléines suivant la technique préconisée par J. GARDENT (19).

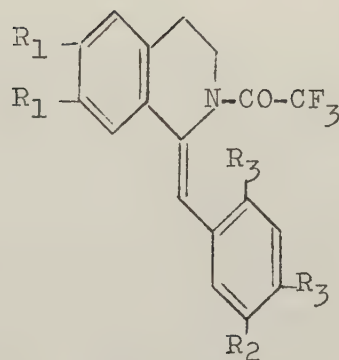


d) Carbéthoxylations, trifluoroacétylations :

Elles ont été réalisées suivant un protocole analogue en faisant réagir sur les sels des benzyl-1 dihydro-isoquinoléines le chloroformiate d'éthyle ou l'anhydride trifluoroacétique en présence d'acétate de sodium fondu.



(33)

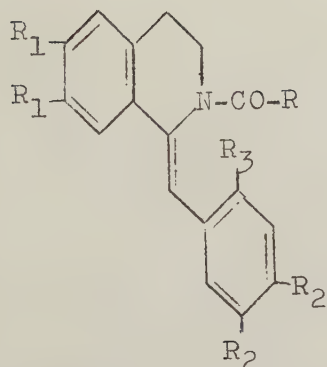


(34)

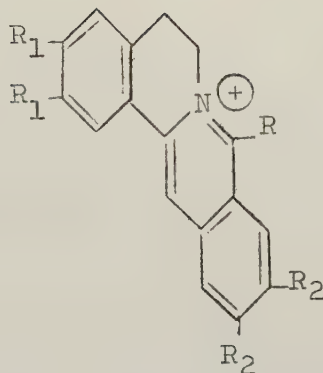
Nous avons donc effectué des acylations variées sur les benzyl-1 dihydro-isoquinoléines. Le mode opératoire doit être adapté pour chaque agent acylant particulier. Par contre il ne semble pas que la nature des substituants portés par le groupement benzyle ou par le noyau benzénique de la dihydro-isoquinoléine influence notablement le cours de la réaction.

B - CYCLISATION DES BENZYLIDENE-1 TETRAHYDRO-1.2.3.4 ISOQUINO-
LEINES N-ACYLÉES EN SELS DE BERBINIUM

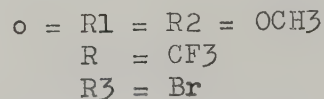
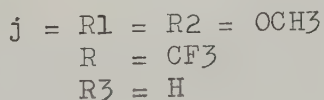
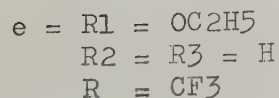
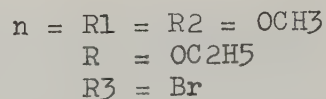
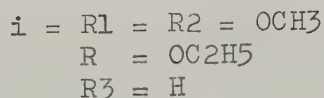
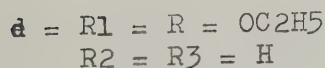
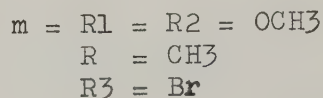
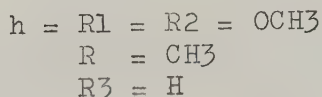
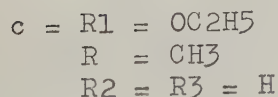
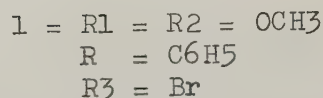
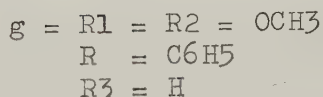
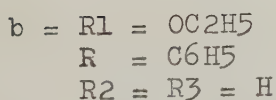
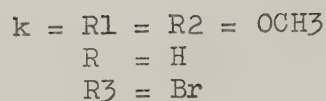
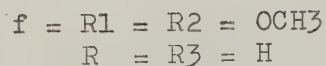
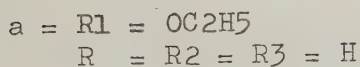
La réaction envisagée se schématise de la façon suivante :



(35)



(36)



Cette réaction de cyclisation peut être considérée comme un cas particulier de la réaction de BIESCHLER et NAPIERALSKI. On sait que classiquement les résultats les plus favorables au cours des réactions de ce type sont obtenus par l'emploi de l'oxytrichlorure de phosphore. Cependant dans le cas qui nous intéresse ici l'emploi de ce réactif ne s'étant

pas montré au premier abord satisfaisant nous avons été amenés à étudier l'action de divers agents cyclisants.

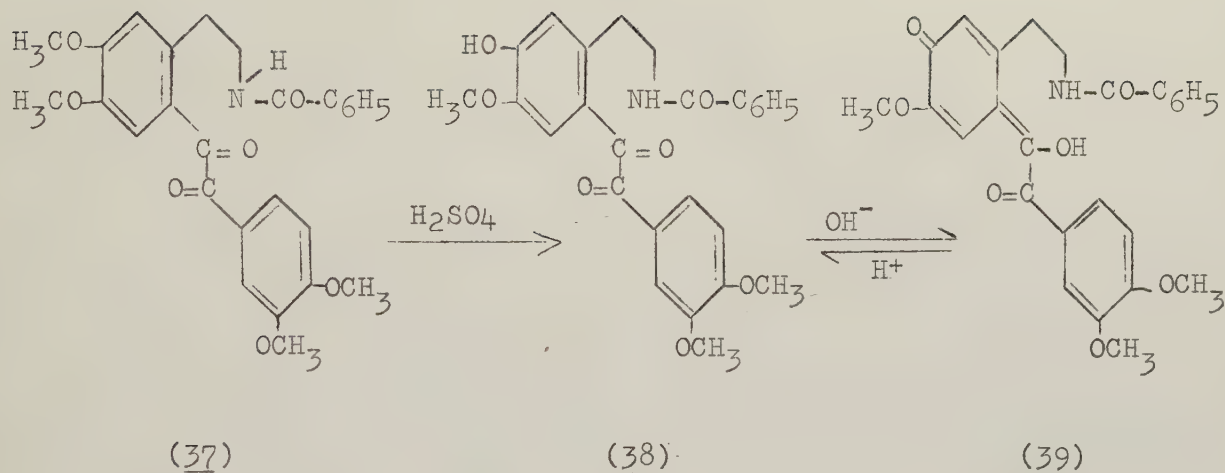
a) Oxytrichlorure de phosphore :

Par action de ce réactif sur divers dérivés acylés de benzylidène-1 tétrahydro-isoquinoléines notamment la N-acétyl benzylidène-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (35 c) on observe une simple réaction d'hydrolyse régénérant la benzyl-1 diéthoxy-6.7 dihydro-isoquinoléine.

b) Acide sulfurique concentré :

Ce réactif agissant à température ordinaire et durant un temps limité pour éviter des réactions parasites de désalcoylation, permet de cycliser les dérivés benzylidéniques N-benzoylés (35 b) et N-formylés (35 a). Les rendements sont alors excellents (de l'ordre de 80 %). Cette méthode de cyclisation n'est applicable ni aux dérivés acétylés ni aux dérivés trifluoroacétylés ni aux dérivés carbéthoxylés qui dans ces conditions régénèrent la dihydro-isoquinoléine de départ ou donnant des dérivés de sulfonation des noyaux aromatiques.

Signalons au passage que l'action de l'acide sulfurique sur le dérivé benzoylé issu de la dihydro-papavéraldine (37) provoque une simple déméthylation. Le produit obtenu donne en effet une coloration verte avec le perchlorure de fer. Incolore en milieu acide, il devient jaune orangé en milieu alcalin. Ce changement de coloration est réversible. En IR on observe une large bande à 1675 cm^{-1} . Ceci peut s'interpréter en faisant intervenir une forme phénolique incolore (38) et une forme quinonide colorée (39).

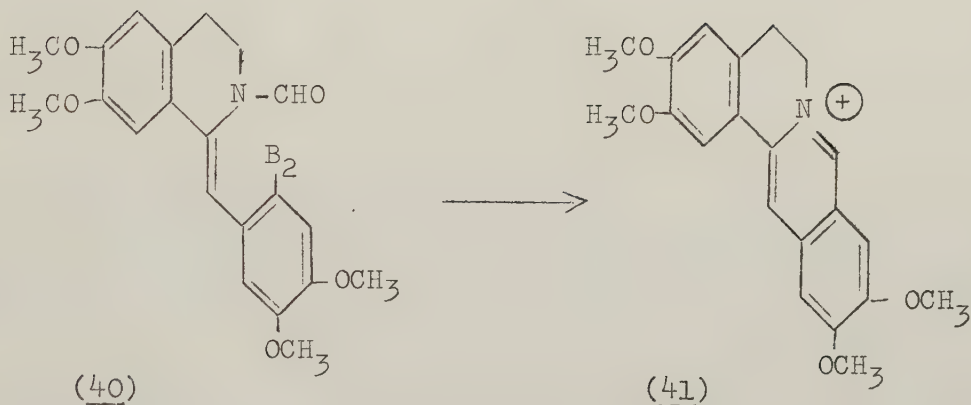


c) Acide polyphosphorique :

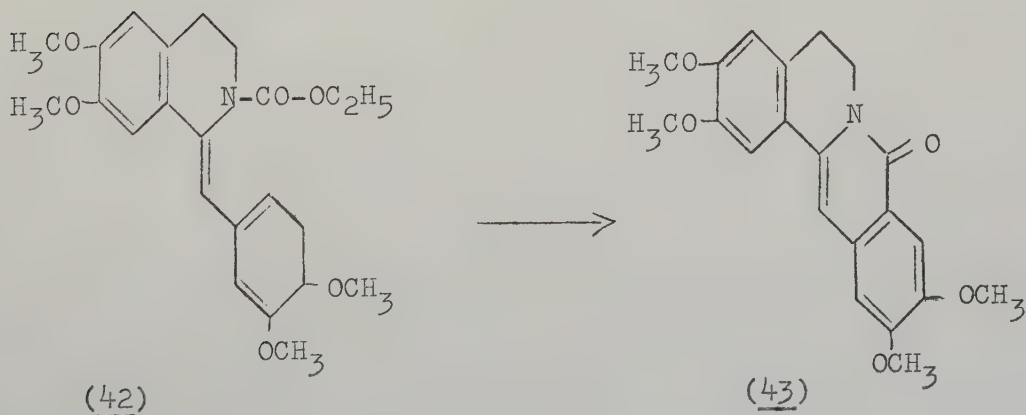
Cet agent de cyclisation utilisé à température modérée (50°) et pendant un temps suffisamment long (72 h) donne d'excellents résultats dans la très grande majorité des cas et même lorsque le groupement acylé fixé sur l'azote est un groupement fragile (N-acétyle N-trifluoracétyle). Les seuls échecs rencontrés ont eu trait aux dérivés acylés provenant de la dihydro-bromopapavérine et aux dérivés carbéthoxylés. Dans ces deux cas, l'acide polyphosphorique provoque la scission du groupe acylant et on régénère la dihydro-isoquinoléine de départ.

d) Acide phosphorique à 100 % :

C'est le seul réactif qui nous ait permis de cycliser les dérivés acylés de la dihydro-bromopapavérine. Cette réaction ne peut d'ailleurs pas être considérée comme un succès complet puisqu'elle se réalise par substitution électrophile de l'atome de brome et qu'il n'a pas été possible d'orienter ainsi la substitution dans le sens souhaité. Par exemple, la N-formyl benzylidène-1 tétraméthoxy-3'.4'.5.6 bromo-6' tétrahydro-isoquinoléine (40) est cyclisé en sels de tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-7.8.13.13a berbinium (41).

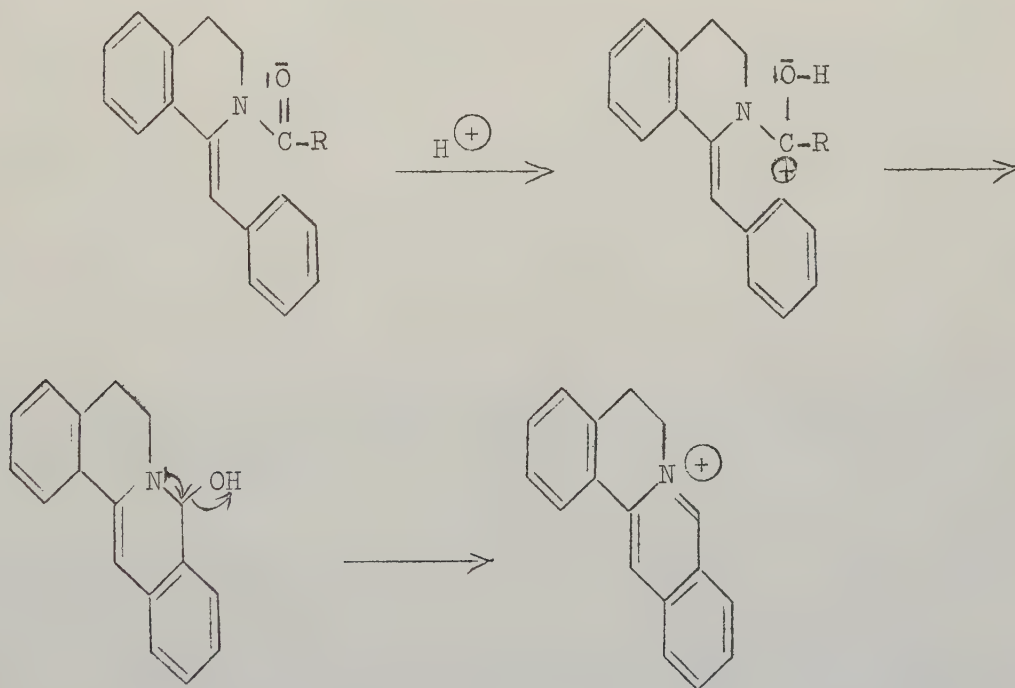


L'action de l'acide phosphorique est aussi la seule efficace pour cycliser la N-carbéthoxy tétraméthoxy-6.7.3'.4' benzyldène-1 tétrahydro-isoquinoléine (42). Tous les autres agents de cyclisation conduisent à une décarbéthoxylation et régénèrent la dihydro-isoquinoléine de départ. Dans ce cas particulier, la cyclisation n'aboutit pas à un sel d'ammonium quaternaire mais à une lactame la tétraméthoxy-2.3.10.11 oxo-8 déhydro-13.13a berbène (43) déjà décrite par PICTET (20).

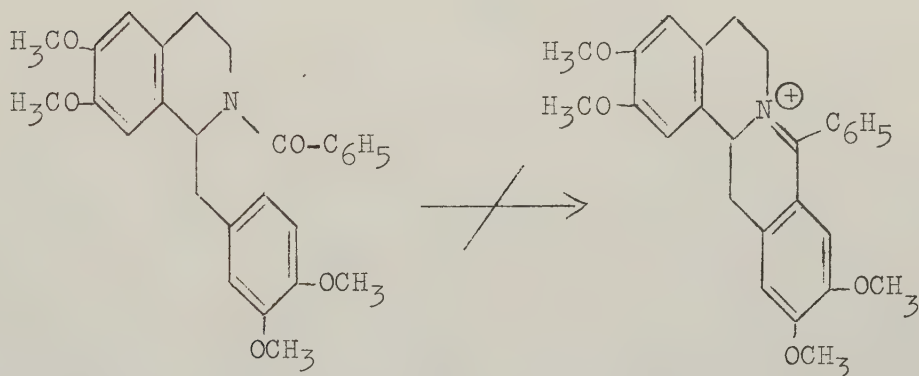


Cette cyclisation ne présente pas un très grand caractère de généralité. Elle suppose que le noyau benzénique soit activé par des substituants donneurs d'électrons. Dans le cas où le noyau benzénique du groupe benzyle n'est pas activé on peut soit régénérer la dihydro-isoquinoléine de départ (c'est ce qui se passe dans le cas de la N-carbéthoxy benzylidène-1 diéthoxy-6.7 dihydro-isoquinoléine) soit récupérer le dérivé carbéthoxylé non transformé (c'est ce qui se passe dans le cas de la N-carbéthoxy benzylidène-1 tétraméthoxy-3'.4'.6.7 bromo-6' tétrahydro-isoquinoléine).

Mécanisme des réactions de cyclisation : il n'existe pas de difficulté particulière d'interprétation. La forme protonée de l'amide provoquant l'attaque électrophile du noyau aromatique avec départ soit d'un proton soit d'un ion Br^+ .



Il faut cependant souligner que la stabilisation par résonnance du cycle créé paraît avoir une influence capitale. En effet divers essais effectués en vue de cycliser des dérivés acylés des benzyl-1 tétrahydro-isoquinoléines se sont soldés par des échecs.



(44)

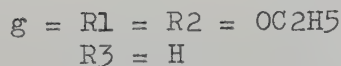
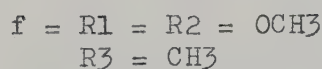
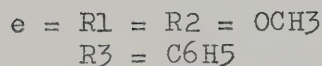
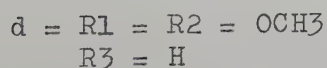
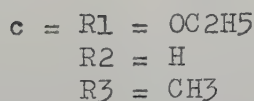
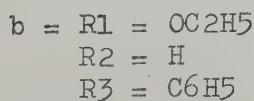
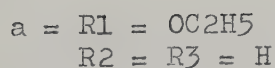
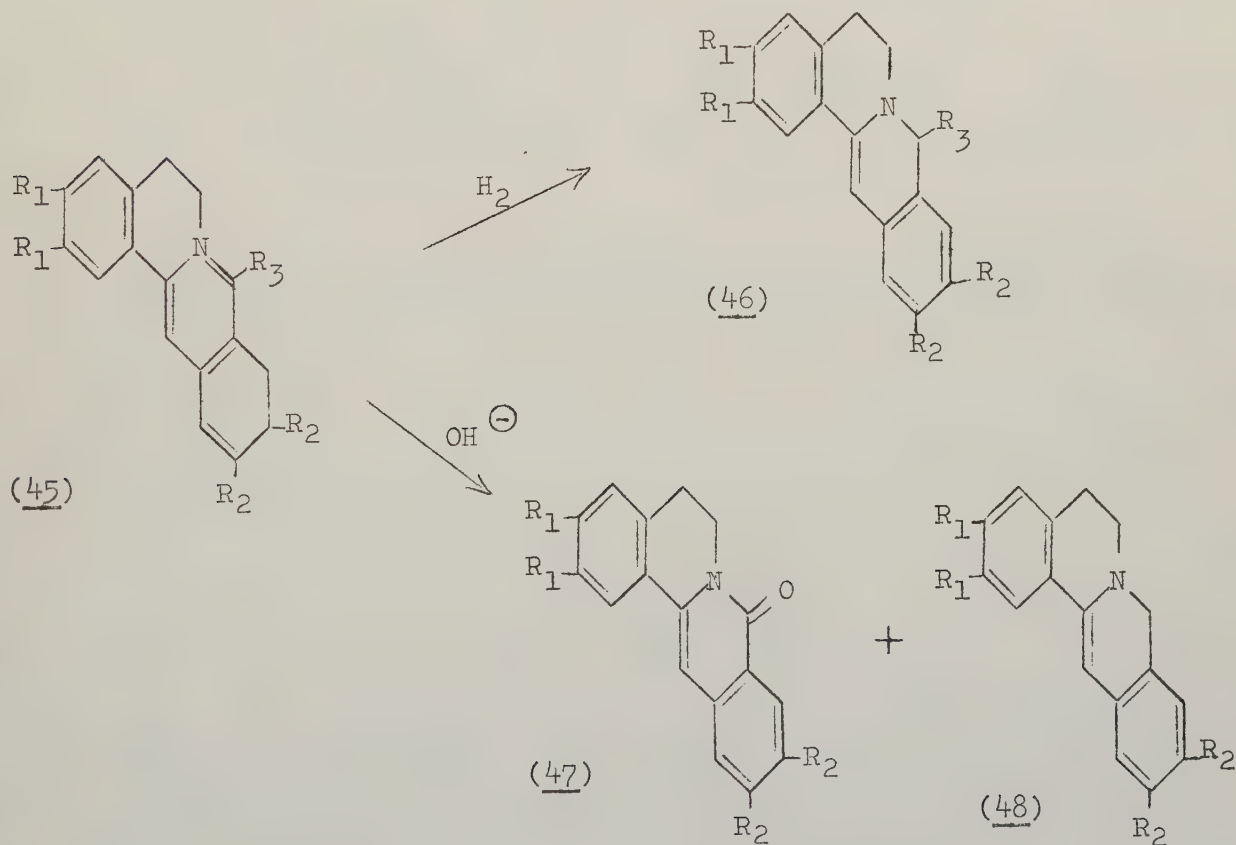
Par exemple le dérivé benzoylé de la tétrahydropapavérine (44) traité par l'acide sulfurique ne conduit qu'à des dérivés de sulfonation solubles dans l'eau.

Preuves de la structure berbinique des produits et propriétés des produits obtenus

Bien que, quelques uns des sels de berbinium que nous avons préparés aient déjà été décrits dans la littérature, nous n'avons pas pu faire d'identification directe. Ces produits n'ont en effet pas de point de fusion bien définis et nous ne possédions pas d'échantillons de référence pour comparer les spectres infrarouges.

C'est pourquoi nous avons soumis les sels de berbinium à différentes transformations :

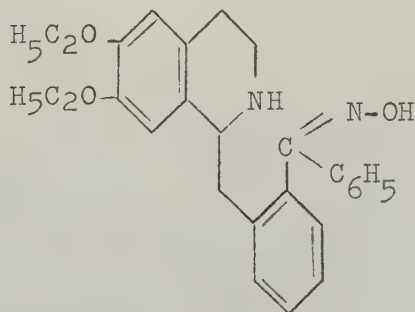
Les sels de berbinium (45) ont été réduits en dérivés de la berbine (46) soit par le sodium dans l'alcool, soit par le couple zinc étain nickel, soit par le borohydrure de potassium soit par le mélange acide formique formamide. Appliquées aux sels de tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-7.8.13.13a berbinium (45d) ces méthodes de réduction ont permis d'accéder à la nor-coralaldine (46d) déjà décrite dans la littérature (20).



Cette réaction d'hydrogénation est tout à fait générale et nous l'avons également appliquée à divers sels de berbinium ce qui nous a permis d'accéder à divers dérivés de la berbine non encore décrits.

D'autre part, les sels de berbinium non substitués en 8 subissent sous l'action de la potasse éthanolique une réaction de dismutation. Appliquée aux sels de tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-7.8.13.13a berbinium, cette réaction a permis d'isoler deux produits l'oxo-8 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-13.13a berbine (47d) déjà décrite (20) et la tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-13.13a berbine (48d) qui n'avait pas encore été isolée.

Nous avons de plus observé que les sels de phényl-8 diéthoxy-2.3 déhydro-7.8.13.13a berbinium donnent sous l'action de l'hydroxylamine une oxime (49).



(49)

Ceci est conforme à l'observation de SCHNEIDER et SCHROETER (6) selon laquelle les sels de berbinium substitués en 8 donnent des oximes.

PARTIE EXPERIMENTALE

-:-

A - PREPARATION DES BENZYLIDENE-1 TETRAHYDRO-1.2.3.4. ISOQUINO-
LEINES N-ACYLEES (35) -

1 - Méthode générale de benzylation des benzyl-1 dihydro-
3.4 isoquinoléines

On fait dissoudre à chaud 0,50 g de benzyl-1 dihydro-isoquinoléine, ou de son sel, dans 10 cm³ de pyridine. On ajoute ensuite goutte à goutte en agitant 2 cm³ de chlorure de benzoyle et porte au bain marie bouillant avec réfrigérant à reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement on dilue le milieu réactionnel avec 30 cm³ d'eau et laisse cristalliser pendant une nuit. Un produit neutre incolore ou jaune crème se sépare, insoluble dans l'eau, les acides dilués, l'éther, soluble dans le benzène, le chloroforme. La purification se fait dans le méthanol. Les rendements sont excellents (environ 90 %).

a) Benzylidène-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoqui-
noléine N-benzoylée (35b) (12) F 164-165°

b) Benzylidène-1 tétraméthoxy-6.7.3'.4' tétrahydro-
1.2.3.4 isoquinoléine N-benzoylée (35g)(17) F 160°

c) Benzylidène-1 tétraméthoxy-6.7.3'.4' bromo-6' tétra-
hydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-benzoylée (35l) F 220°.

Ce produit ne cristallise pas spontanément dans le milieu réactionnel après dilution aqueuse selon le procédé général. Son obtention exige un protocole légèrement différent. On fait agir 2 cm³ de chlorure de benzoyle sur 0,50 g de dihydro-bromopapavérine base au bain marie 30 minutes. Sur ce mélange on ajoute 8 cm³ de pyridine. Après un contact de 24 h la dilution aqueuse du milieu pyridinique donne un précipité huileux blanchâtre qui ne cristallise même pas en présence d'un peu d'éther. On laisse se déposer ce précipité et décante la partie pyridinique surnageante. Sur ce précipité gommeux une addition de 10 cm³ de méthanol provoque une cristallisation donnant des

cristaux jaunâtres. Produit soluble dans le benzène, l'éther, le chloroforme, insoluble dans le méthanol, l'éthanol. La purification se fait dans le dioxane ou un mélange méthanol chloroformique. F 220°.

Analyse = $C_{27}H_{26}BrNO_5$ = 524

Calculé %	C = 61,83	H = 4,96	N = 2,67	Br = 15,24
Trouvé %	C = 61,75	H = 5,10	N = 2,95	Br = 15,20

2 - Acétylation des benzyl-1 dihydro-3.4 isoquinoléines

a) Benzylidène-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-acétylée (35c)

On fait agir à froid pendant 4 h, 2 cm³ de chlorure d'acétyle sur 0,60 g de benzyl-1 dihydro-isoquinoléine base. L'excès du chlorure d'acétyle est éliminé par évaporation sous vide. Sur le résidu ainsi traité on met 10 cm³ de pyridine. Un chauffage au bain marie bouillant sous réfrigérant à reflux pendant 30 minutes suivi d'une dilution aqueuse laisse précipiter la benzylidène-1 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-acétylée. Produit neutre incolore insoluble dans l'eau et dans les acides dilués, soluble dans le benzène, le chloroforme le méthanol. La purification se fait dans l'oxyde de butyle. F 124°.

Ce produit est doué d'une grande stabilité restant inaltéré après un traitement avec la potasse éthanolique à l'ébullition pendant 1 h.

Analyse = $C_{22}H_{25}NO_3$ = 351

Calculé %	C = 75,24	H = 7,12	N = 3,96
Trouvé %	C = 75,02	H = 7,28	N = 3,96

b) Benzylidène-1 tétraméthoxy-6.7.3'4' tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-acétylée (35h) (18) F 193°

c) (N-acétyl β aminoéthyl-2 diéthoxy-6.7 désoxybenzoïne (30) - F 124°

L'acétylation est conduite comme ci-dessus mais au lieu de chauffer la solution après addition de pyridine on laisse séjourner 24 h à la température ordinaire. Par dilution aqueuse

la (N-acétyl β aminoéthyl-2 diéthoxy-6.7 désoxybenzoïne cristallise. Elle est généralement souillée d'un peu de produit ci-dessus (35c). La façon la plus rapide de la purifier consiste à transformer cette faible portion de produit fermé en produit ouvert par hydrolyse chlorhydrique. Pour cela le produit brut est placé dans 4,5 cm³ d'éthanol à 90° et 0,5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On porte à l'ébullition sous réfrigérant à reflux durant 1 h. Après refroidissement et dilution aqueuse du milieu, l'alcool est chassé par évaporation des aiguilles incolores se forment abondamment. Après filtration et lavage abondant à l'eau la purification se fait par recristallisation dans l'oxyde de butyle. F 130°.

Produit incolore insoluble dans l'eau et dans les acides dilués soluble dans le chloroforme, le benzène, moins soluble dans l'éther et dans l'alcool.

Analyse = $C_{22}H_{27}NO_4 = 369$

Calculée %	C = 71,54	H = 7,31	N = 3,76
Trouvé %	C = 71,80	H = 7,40	N = 3,76

3 - Méthode générale de la formylation des benzyl-1 déhydro-3.4 isoquinoléines

Sur 1 g de chlorhydrate de benzyl-1 dihydro-isoquinoléine on fait agir un mélange de 3 cm³ d'anhydride acétique et 1 cm³ d'acide formique (qui forme un anhydride mixte formyl acétique) en présence de 1,20 g d'acétate de sodium fondu. L'ensemble est laissé à la température ordinaire sans chauffage pendant 48 h on observe des premiers cristaux se former lentement dans le milieu au bout de 2 h de contact. Après 48 h, on recueille le produit par filtration et le lave à l'eau. La purification se fait dans le méthanol, l'oxyde de butyle ou l'alcool isopropylique. Rendement environ 80 %.

a) Benzylidène-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-formylée (35a) F 144°.

Cristaux incolores neutres insolubles dans l'eau solubles dans l'éthanol, le chloroforme. La purification se fait dans l'oxyde de butyle.

Analyse $C_{21}H_{23}NO_3 = 337$

Calculé %	= C = 74,76	H = 6,82	N = 4,15
Trouvé %	= C = 74,69	H = 6,80	N = 4,02

b) Benzylidène-1 tétraméthoxy-6.7.3'4' tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-formylée (35f) F 168° (18)

c) Benzylidène-1 tétraméthoxy-6.7.3'4' bromo-6' tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-formylée (35k) F 174°.

Cristaux incolores purifiés par recristallisation dans l'alcool isopropylique.

Analyse = $C_{21}H_{22}BrNO_5$ = 448

Calculé %	C = 56,21	H = 4,91	N = 3,13	Br = 17,83
Trouvé %	C = 56,12	H = 4,98	N = 3,37	Br = 17,80

Un essai d'ouverture du cycle par un traitement avec l'éthanol chlorhydrique à l'ébullition aboutit à une hydrolyse du produit régénérant la dihydro bromopapavérine de départ et de l'acide formique sans qu'on puisse obtenir la forme N-formylée ouverte.

d) Benzyl-1 tétraméthoxy-6.7.3'4' bromo-6' tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-formylée (32b) F 131°.

0,84 g de dihydro bromopapavérine (0,02 M), 20 cm³ de formamide et 4 cm³ d'acide formique, 1 g d'acétate de sodium fondu sont portés à l'ébullition à reflux pendant 2 h. On laisse ensuite reposer 12 h à la température ordinaire. La dilution aqueuse donne un produit gommeux qui cristallise en présence d'un peu d'éther. La cristallisation se fait lentement au bout de 24 h. 0,72 g de cristaux incolores sont recueillis, lavés à l'eau puis à l'eau chlorhydrique 10 %, ensuite à la soude diluée puis à l'eau. La purification se fait par recristallisation dans le méthanol.

Analyse = $C_{21}H_{24}BrNO_5$ = 460

Calculé %	C = 56,00	H = 5,33	N = 3,11	Br = 17,72
Trouvé %	C = 55,96	H = 5,35	N = 3,25	Br = 17,50

e) Benzyl-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-formylée (32a) (19)

4 - Méthode générale de la carbéthoxylation

On fait agir un mélange de 2 cm³ de chloroformiate d'éthyle avec 1 cm³ d'anhydride acétique sur 0,002 M de chlorhydrate

de benzyl-1 dihydro-isoquinoléine en présence de 0,80 g d'acétate de sodium fondu. Après un contact de 24 h suivi d'une dilution aqueuse, on obtient spontanément des cristaux incolores après addition d'un peu d'éther. On lave à l'acide chlorhydrique dilué puis à l'eau. Rendement environ 70 %. Cristaux incolores insolubles dans l'eau, l'alcool, solubles dans la pyridine, le chloroforme.

a) Benzylidène-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines N-carbéthoxylée (35d) F 151°

Cristaux incolores purifiés dans l'éthanol.

Analyse = $C_{23}H_{27}NO_4 = 381$

Calculé %	C = 72,46	H = 7,08	N = 3,70
Trouvé %	C = 72,45	H = 7,04	N = 3,80

b) benzylidène-1 tétraméthoxy-6.7.3'4' tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-carbéthoxylée (35c) F 155°

Purification par recristallisation dans l'éthanol

Analyse = $C_{23}H_{27}NO_6 = 413$

Calculé %	= C = 66,82	H = 6,53	N = 3,37
Trouvé %	= C = 66,90	H = 6,54	N = 3,42

c) Benzylidène-1 tétraméthoxy-6.7.3'4' bromo-6' tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-carbéthoxylée (35n) F 220°

Ce produit se prépare dans les mêmes conditions que les précédents. Cependant la cristallisation ne se fait pas après dilution aqueuse même 24 h après. Au bout de ce temps une masse gommeuse insoluble dans l'eau se forme. On décante la partie surnageante et la partie amorphe est mise en contact avec 10 cm³ d'alcool méthylique qui provoque rapidement la cristallisation du produit. La purification se fait par recristallisation dans le dioxane. F 220°.

Analyse = $C_{23}H_{26}BrNO_6 = 492$

Calculé %	C = 56,09	H = 5,28	N = 2,84	Br = 16,24
Trouvé %	C = 56,12	H = 5,32	N = 2,84	Br = 16,18

5 - N-acylation par l'anhydride trifluoracétique

On met en contact 0,002 M de chlorhydrate de benzyl-1 dihydro-isoquinoléine avec 1 g d'acétate de sodium fondu. Sur ce mélange on ajoute goutte à goutte 5 cm³ d'anhydride trifluoracétique. Le milieu devient rouge. Après 24 h de contact on effectue une dilution aqueuse. Une masse pateuse jaunâtre se forme. Après décantation de la partie aqueuse surnageante la cristallisation se fait par addition d'éther. Rendement 80 % environ.

a) Benzylidène-1 tétraméthoxy-6.7.3'4' tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-trifluoracétylée (35j) F 190°

Petits cristaux incolores insolubles dans l'eau l'alcool, solubles dans le chloroforme. Purification par recristallisation dans le dioxane.

Analyse = $C_{22}H_{22}F_3NO_5$ = 439

Calculé %	C = 60,41	H = 5,03	N = 3,21	F = 12,98
Trouvé %	C = 60,41	H = 5,05	N = 2,98	F = 13,00

b) Benzylidène-1 tétraméthoxy-6.7.3'4' bromo-6' tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-trifluoracétylée (35o) F 186°

Cristaux incolores purifiés dans l'éthanol.

Analyse = $C_{22}H_{21}BrF_3NO_5$ = 516

Calculé %	C = 51,16	H = 4,07	N = 2,71	Br = 15,46	F=11,04
Trouvé %	C = 51,40	H = 4,10	N = 2,68	Br = 15,40	F=11

B - CYCLISATION DES BENZYLIDENE-1 TETRAHYDRO-1.2.3.4 ISOQUINO-
LEINES N-ACYLEES EN SELS DE BERBINIUM

1 - Cyclisation des benzylidène-1 tétrahydro-isoquinoléines
N-benzoylées et N-formylées par l'acide sulfurique concen-
tré

Méthode générale de cyclisation :

On met en contact 0,40 g de benzylidène-1 tétrahydro-isoquinoléine N-acylée avec 4 cm³ d'acide sulfurique concentré. Après homogénéisation le mélange devient jaune. On laisse en contact 30 minutes maximum. Les substituants alcoxy risquent de se décomposer dans un temps plus prolongé. Après ce temps une simple dilution aqueuse avec 15 cm³ d'eau en refroidissant donne immédiatement un sulfate jaune cristallisant par relargage dans le milieu. Après 24 h, on recueille par filtration des cristaux jaunes que l'on fait recristalliser une première fois dans l'eau pour éliminer l'excès d'acide sulfurique en ayant soin de filtrer la solution aqueuse afin d'éliminer une petite quantité de produit de départ non entré en réaction. On laisse cristalliser 24 h. Le produit cyclisé jaune franc est séparé, purifié par recristallisation dans le méthanol. Par double décomposition le sulfate est transformé en iodure qui est moins soluble dans l'eau que le sulfate. La purification se fait par cristallisation dans le méthanol. Ces sels de berbinium en général n'ont pas un point de fusion net mais se décomposent à température élevée.

a) Iodure de diéthoxy-2.3 phényl-8 déhydro-7.8.13.13a
berninium(36b)

1 g de sulfate de diéthoxy-2.3. phényl-8 déhydro-7.7.13.13a berbinium est mis en solution dans l'eau à chaud. On y verse 2 cm³ d'une solution aqueuse d'iodure de potassium à 1 %. L'iodure précipite dans le milieu. On sépare ces cristaux jaunes par filtration. La recristallisation s'effectue dans le méthanol. Cristaux jaunes peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, le benzène, le chloroforme. La solution aqueuse ne précipite pas par addition d'ammoniaque ce qui montre son caractère d'ammonium quaternaire. F 260°

Analyse = C₂₇H₂₆NO₂, I = 523

Calculé %	C = 61,95	H = 4,97	N = 2,67
Trouvé %	C = 61,73	H = 5,10	N = 2,84

b) Iodure de tétraméthoxy-2.3.10.11 phényl-8 déhydro-7.8.13.13a berbinium (36g)

S'obtient par double décomposition d'une solution aqueuse de sulfate de tétraméthoxy-2.3.10.11 phényl-8 déhydro-7.8.13.13a berbinium avec une solution aqueuse d'iodure de potassium à 1 %. Cristaux jaunes peu solubles dans l'eau, solubles dans le benzène, le chloroforme, insolubles dans l'éther. Purification par recristallisation dans le méthanol. F 275°.

Analyse = $C_{27}H_{26}NO_4$, I = 555

Calculé %	C = 58,10	H = 4,68	N = 2,52
Trouvé %	C = 59	H = 4,52	N = 2,63

c) Iodure de tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-7.8.13.13a berninium (36f)

Après dilution aqueuse du milieu réactionnel le sulfate de berbinium ne précipite pas immédiatement mais la cristallisation a lieu au bout de 24 h. L'iodure est comme d'ordinaire préparé par double décomposition avec le sulfate. Rendement 70 % F 255°. Purification par recristallisation dans le méthanol.

Analyse = $C_{21}H_{22}NO_4$, I = 479

Calculé %	C = 52,60	H = 4,80	N = 2,92
Trouvé %	C = 52,76	H = 4,97	N = 2,71

d) Iodure de diéthoxy-2.3 déhydro-7.8.13.13a berbinium (36a)

Après action de l'acide sulfurique la dilution aqueuse ne donne aucune précipité, le sulfate de déhydro berbinium étant dans ce cas soluble dans l'eau. Il est nécessaire d'extraire le produit à l'état d'iodure. Pour cela on transvase la solution aqueuse sulfurique dans une ampoule à décantation, on y ajoute 5 cm³ d'une solution M d'iodure de potassium, on extrait par le chloroforme. L'évaporation du solvant laisse des cristaux jaunes purifiés par recristallisation dans le méthanol. Rendement 70 %. Cristaux jaunes solubles dans le chloroforme, le benzène. F 275°.

Analyse = $C_{21}H_{22}NO_4$, I = 447

Calculé %	C = 56,37	H = 4,92	N = 3,13
Trouvé %	C = 56,10	H = 4,87	N = 3,03

e) Cyclisation de la benzylidène-1 tétraméthoxy-
6.7.3'4' bromo-6' tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine
N-formylée (35k)

La cyclisation se fait selon le procédé général, pendant 30 minutes de contact il y a un dégagement abondant d'acide bromhydrique. La dilution aqueuse du milieu réactionnel a donné un précipité jaune. Celui-ci après 24 h de repos est séparé puis redissout dans l'eau chaude dans le but d'éliminer toute trace de produit de départ n'ayant pas été cyclisé. En effet, un insoluble dans l'eau chaude demeure. La filtration donne un filtrat jaune qui par addition d'une solution M de nitrate de potassium donne des cristaux jaunes purifiés par recristallisation dans le méthanol. Le rendement est très faible : 15 %.

Sur le nitrate du produit cyclisé on ne retrouve pas la présence de brome sur la molécule après minéralisation permanganique. Par double décomposition, il est transformé en iodure de tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-7.8.13.13a berbinium déjà obtenu précédemment (36f) identifié par comparaison (IR) avec un échantillon authentique.

Action de l'acide sulfurique sur le (N-benzoyl β amino-éthyl)2
tétraméthoxy-4.5.3'4' benzile

0,50 g de produit (37) est mis en contact avec 6 cm³ d'acide sulfurique concentré. Après dilution aqueuse du milieu on recueille 0,48 g de produit jaune pâle, la (N-benzoyl

β aminoéthyl)2 hydroxy-4 triméthoxy-5.3'4' benzile(38) insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, le benzène, soluble dans le chloroforme, et dans les solutions alcalines pour donner une coloration rouge orangée. La suspension alcoolique donne avec le perchlorure de fer une coloration rouge virant rapidement au brun. Purification par recristallisation dans l'éthanol absolu à l'ébullition. F 280-283°.

Analyse = C₂₆H₂₅NO₇ = 463

Calculé %	= C = 67,38	H = 5,39	N = 3,02
Trouvé %	= C = 67,58	H = 5,52	N = 3,25

2 - Cyclisation des benzylidène-1 tétrahydro-isoquinoléines N-acétylées et N-trifluoroacétylées par l'acide polyphosphorique

Méthode générale de cyclisation par l'acide polyphosphorique

On mélange intimement 0,35 g de benzylidène-1 tétrahydro-isoquinoléines N-acétylées ou trifluoroacétylées (0,001 M) à environ 8 g d'acide polyphosphorique à 85 % d'anhydride phosphorique. Le mélange jaune est laissé à 50° pendant 3 jours. Une dilution aqueuse donne un polyphosphate soluble dans le milieu.

On transforme ce polyphosphate en chlorhydrate extractible par le chloroforme. Le milieu aqueux précédent est transvasé dans une ampoule à décantation. On y ajoute 5 cm³ d'une solution molaire de chlorure de sodium et on extrait immédiatement par le chloroforme.

L'extraction chloroformique évaporée laisse un résidu jaune très fin soluble dans l'eau. Cette solution aqueuse est additionnée de carbonate acide de sodium pour précipiter éventuellement la benzyl-1 dihydro-isoquinoléine provenant d'une désacétylation partielle. Celle-ci sera éliminée par filtration. Le filtrat jaune renferme le produit cyclisé à l'état de chlorure. Par double décomposition avec une solution aqueuse de bromure de potassium, le bromure formé est séparé du milieu par filtration, recristallisé dans le méthanol. Rendement 45 à 50 %.

a) bromure de diéthoxy-2.3 méthyl-8 déhydro-7.8.13.13a berbinium (36c)

Cristaux jaunes insolubles dans l'eau cristallisant bien dans le méthanol. F 268°.

Analyse = $C_{22}H_{24}NO_2$, Br^- = 414,12

Calculé %	C = 63,80	H = 5,79	N = 3,38
Trouvé %	C = 63,68	H = 5,76	N = 3,46

b) bromure de tétraméthoxy-2.3.10.11 méthyl-8 déhydro-7.8.13.13a berbinium (36h)

Cristaux jaunes solubles dans le chloroforme, le benzène. Purification par recristallisation dans le méthanol. F 273°

Analyse = $C_{22}H_{24}NO_4 \cdot Br^- = 446$

Calculé %	C = 59,60	H = 5,16	N = 3,14
Trouvé %	C = 59,40	H = 5,36	N = 2,96

c) nitrate de tétraméthoxy-2.3.10.11 trifluorométhyl-déhydro-7.8.13.13a berbinium (36j)

Après cyclisation par l'acide polyphosphorique et dilution aqueuse du milieu on fait cristalliser le nitrate de berbinium par addition de 5 cm³ d'une solution molaire de nitrate de potassium. On le purifie par recristallisation dans le méthanol. Cristaux jaunes orangés peu solubles dans l'eau, solubles dans le benzène le chloroforme. F 260°. Rendement excellent environ 85-90 %.

Analyse = $C_{22}H_{21}F_3NO_4, NO_3 = 482$

Calculé %	C = 54,77	H = 4,35	N = 5,80	F = 11,82
Trouvé %	C = 54,67	H = 4,50	N = 5,63	F = 11,80

3 - Cyclisation des benzylidène-1 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines N-carbéthoxylées et benzylidène-1 tétraméthoxy-6.7.3'4' bromo-6' tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines N-acylées par l'acide phosphorique 100 %

Oxo-8 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-13.13a berbine (47)

0,82 g de benzylidène-1 tétraméthoxy-6.7.3'4' tétrahydro-isoquinoléine N-carbéthoxylée est soumise à l'action prolongée de 8 cm³ d'acide phosphorique 100 % pendant 3 jours à la température ordinaire. Le milieu devient jaune verdâtre. La dilution aqueuse donne un précipité formé de cristaux de caractère neutre, insoluble dans l'eau, l'acide chlorhydrique dilué, la soude diluée ; séparés et lavés à l'eau ils sont purifiés par recristallisation dans le méthanol. Son spectre IR présentant une large bande à 1660 cm⁻¹. Ce produit est l'oxo-8 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-13.13 a berbine (47) déjà décrit par PICTET et TSAN QUO CHOU. F 196°.

Produit neutre insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther le chloroforme. Rendement 30 %.

Analyse = $C_{21}H_{21}NO_5$ = 367

Calculé %	C = 68,66	H = 5,72	N = 3,83
Trouvé %	C = 68,59	H = 5,74	N = 3,50

b) Cyclisation de la benzylidène-1 tétraméthoxy-6.7.3'4'
bromo-6' tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-formylée
(35k)

0,90 g de produit (35k) est porté au bain marie bouillant avec 8 cm³ d'acide phosphorique à 100 %. Pendant 5 minutes, on observe un départ d'acide bromhydrique. Après dilution aqueuse on recueille après 48 h de contact un précipité jaune. Ce produit solubilisé dans l'eau chaude laisse un insoluble neutre qui est une fraction du produit de départ. La solution aqueuse filtrée est additionnée d'une solution M de nitrate de potassium. Les cristaux jaunes de nitrate se forment et sont séparés. Par double décomposition ce nitrate est transformé en iodure de tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-7.8.13.13a berbinium (36f) identifié par comparaison (IR) avec un échantillon authentique. Rendement 15 %.

Analyse = $C_{21}H_{22}NO_4, I^-$ = 479

Calculé %	C = 52,60	H = 4,80	N = 2,92
Trouvé %	C = 52,73	H = 4,88	N = 2,85

C - PREUVES DE STRUCTURE

I°) Hydrogénation des différents sels de berbinium obtenus :

a) Hydrogénation par le sodium et l'éthanol

Faire dissoudre 0,50 g d'iodure de berbinium dans 15 cm³ d'éthanol absolu auquel on ajoute par petites portions en agitant 0,60 g de sodium métallique sous réfrigérant à air. Laisser en contact pendant 5 à 6 h. Le milieu est resté limpide. Faire une dilution aqueuse modérée et extraire la base hydrogénée par l'éther. Celui-ci est lavé à l'eau et ensuite épuisé par une solution à 5 % d'acide chlorhydrique. A partir de ces extraits chlorhydriques on déplace la base par addition d'ammoniaque, la base cristallise en présence d'un peu d'éther, après un repos de 24 h on la recueille et purifie dans le méthanol.

b) Hydrogénation par le couple zinc étain nickel en milieu chlorhydrique selon le procédé décrit par M. HAMON (13)

c) Hydrogénation par l'acide formique formamide :

0,50 g d'iodure de berbinium est mis en contact avec un mélange de 10 cm³ de formamide et 2 cm³ d'acide formique. Le mélange est porté à l'ébullition avec réfrigérant à reflux pendant 1 h. Une dilution aqueuse avec 30 cm³ d'eau en présence d'un peu d'éther donne généralement une cristallisation de base hydrogénée. En l'absence d'une cristallisation spontanée on extrait la base par un mélange d'éther et de chloroforme. L'extraction est lavée à l'eau, filtrée, évaporée. La base est reprise par le méthanol où elle cristallise facilement.

d) Hydrogénation par le borohydrure de potassium :

On ajoute peu à peu 0,50 g de borohydrure de potassium pulvérisé à une solution de 0,50 g d'iodure de berbinium dans 20 cm³ d'alcool à 90° en agitant de temps en temps. On laisse agir le borohydrure jusqu'à décoloration de la solution alcoolique jaune au départ. Pour cela parfois il est nécessaire de mettre un excès de KBH₄ dans le milieu, on adapte un réfrigérant à air et laisse le tout à environ 45° pendant 12 h. On filtre pour éliminer les sels insolubles. Après dilution aqueuse on fait évaporer l'alcool au bain marie bouillant. La base impure ayant précipité dans la solution aqueuse est séparée, séchée.

Afin d'éviter la présence de sels minéraux, la base est reprise par l'acide chlorhydrique 10 % qui décompose toute combinaison hydroborée possible, la base passe à l'état de chlorhydrate. Une addition de base faible : ammoniacale ou carbonate acide de sodium déplace la base que l'on extrait par l'éther. Après filtration et évaporation de la solution étherée, le résidu est purifié par recristallisation dans le méthanol.

Hydrogénation de l'iodure de diéthoxy-2.3 déhydro-7.8.13.13a berbinium (36a)

0,44 g de produit (0,001 M) traité par le couple zinc étain nickel ou par le mélange acide formique formamide a donné la diéthoxy-2.3 berbène (46a) insoluble dans l'eau soluble dans l'éther, le chloroforme, le benzène.

Purification dans le méthanol où elle est assez soluble F 100-102°.

Analyse = $C_{21}H_{25}NO_2 = 323$

Calculé %	C = 78,01	H = 7,73	N = 4,30
Trouvé %	C = 78,00	H = 7,62	N = 4,20

Hydrogénation de l'iodure de diéthoxy-2.3 phényl-8
déhydro-7.8.13.13a berbinium

0,89 g de produit (0,002 M) est hydrogéné par le sodium dans l'alcool en diéthoxy-2.3 phényl-8 berbine (46b) incolore, insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther, le chloroforme. Purification dans le méthanol F 147°.

Analyse = $C_{27}H_{29}NO_2 = 399$

Calculé %	C = 81,20	H = 7,26	N = 3,50
Trouvé %	C = 81,09	H = 7,17	N = 3,28

Hydrogénation de l'iodure de diéthoxy-2.3 méthyl8 déhydro-
7.8.13.13a berbinium

0,92 g de produit (0,002 M) traité par le borohydrure de potassium selon le mode opératoire décrit en milieu alcoolique conduit à la formation de la méthyl-8 diéthoxy-2.3 berbine (46c). Purification dans le méthanol. F 174°.

Analyse = $C_{22}H_{27}NO_2 = 337$

Calculé %	C = 78,33	H = 8,01	N = 4,15
Trouvé %	C = 78,28	H = 8,10	N = 4,20

Hydrogénation de l'iodure de tétraméthoxy-2.3.10.11
phényl-8 déhydro-7.8.13.13a berbinium

0,84 g de produit (0,002 M) soumis à l'action du borohydrure de potassium se transforme en tétraméthoxy-2.3.10.11 phényl-8 berbine (46b). Purification dans le méthanol. F 180°.

Analyse = $C_{27}H_{29}NO_4 = 431$

Calculé %	C = 75,14	H = 6,72	N = 3,24
Trouvé %	C = 75,11	H = 6,70	N = 3,16

Hydrogénation de l'iodure de tétraméthoxy-2.3.10.11
méthyl-8 déhydro-7.8.13.13a berbinium

0,50 g de sel (0,001 M) traité par le borohydrure de potassium donne la tétraméthoxy-2.3.10.11 méthyl-8 berbine (46f) . Purification dans le méthanol F 125°.

Analyse = $C_{22}H_{27}NO_4 = 369$

Calculé %	C = 71,54	H = 7,28	N = 3,79
Trouvé %	C = 71,45	H = 7,17	N = 3,77

Hydrogénation de l'iodure de tétraméthoxy-2.3.10.11
déhydro-7.8.13.13a berbinium

0,48 g de cet iodure (0,001 M) a été traité par tous les modes d'hydrogénation décrits, on aboutit à la norcoralydine (46d) insoluble dans l'eau soluble dans le benzène, le chloroforme. Purification par recristallisation aisée dans le méthanol F 160°.

Analyse = $C_{21}H_{25}NO_4 = 355$

Calculé %	C = 70,98	H = 7,04	N = 3,94
Trouvé %	C = 70,89	H = 7,05	N = 3,86

2°) Traitement des sels de déhydro berbinium par la
potasse éthanolique

a) Traitement de l'iodure de tétraméthoxy-2.3.10.11
déhydro-7.8.13.13a berbinium (45d)

On fait dissoudre 0,96 g de produit (45d) dans 15 cm³ d'éthanol à 90°. On ajoute 1,50 g de pastilles de potasse et porte à l'ébullition avec un réfrigérant à air pendant 6 h. Il se forme un produit jaune insoluble dans la solution alcoolique alcaline que l'on recueille après refroidissement par filtration. Ce précipité jaune est lavé abondamment à l'eau chaude. L'eau de lavage recueillie et mise à part, présente une fluorescence bleue violette aux U.V., abandonnée à la température du laboratoire au bout de 2 h, elle laisse cristalliser 0,40 g de produit incolore neutre insoluble dans l'eau que l'on recueille par filtration.

Le premier précipité jaune est la tétraméthoxy-2.3.10.11. déhydro-13.13a berbine (48d) cette base est insoluble dans

l'eau, soluble dans l'acide chlorhydrique dilué. La solution chlorhydrique additionnée de carbonate acide de sodium laisse précipiter 0,22 g de base hydrogénée. La purification se fait dans l'éthanol (F 220° décomposition).

Analyse = $C_{21}H_{23}NO_4 = 353$

Calculé %	C = 71,38	H = 6,51	N = 3,96
Trouvé %	C = 71,28	H = 6,51	N = 3,86

Le produit neutre incolore ayant précipité dans le filtrat avec l'eau de lavage précédente est l'oxo-8 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-13.13a berbina (47d). La purification se fait d'abord par un chauffage dans une solution chlorhydrique diluée pendant 10 minutes afin d'enlever toute trace de base hydrogénée formée en même temps que la lactame. Ensuite un lavage abondant à l'eau permet d'éliminer l'acide chlorhydrique. Le produit neutre obtenu est séché puis resolubilisé dans le benzène. La solution benzénique est filtrée puis évaporée, on reprend ensuite le résidu par le méthanol à chaud pour parfaire la purification, F 196° (littérature F 190°).

Analyse = $C_{21}H_{21}NO_5 = 367$

Calculé %	C = 68,66	H = 5,73	N = 3,83
Trouvé %	C = 68,59	H = 5,74	N = 3,50

b) Traitement de l'iodure de diéthoxy-2.3 déhydro-7.8.13.13 a berbinium (45a) par la KOH éthanolique

0,88 g de produit (0,002 M) est soumis au traitement de la potasse éthanolique dans les mêmes conditions décrites précédemment. Cependant, dans ce cas la base d'hydrogénation partielle n'est pas facilement isolable, elle est soluble dans le milieu alcoolique de réaction. Après 6 h de chauffage, on dilue avec 10 cm³ d'eau et on fait évaporer l'alcool au bain marie bouillant. L'oxo-8 diéthoxy-2.3 déhydro-13.13a berbina (47a) fermée dans le milieu aqueux est séparée et séchée. On recueille 0,50 g de lactame neutre insoluble dans l'eau, dans les acides dilués. La purification se fait d'abord par une redissolution dans du benzène, la solution benzénique est filtrée pour éliminer toutes traces de produits minéraux insolubles, puis évaporée. Le résidu est recristallisé dans le méthanol. F 116°.

Analyse = $C_{21}H_{21}NO_3$ = 335

Calculé %	C = 75,22	H = 6,26	N = 4,17
Trouvé %	C = 75,21	H = 6,25	N = 4,03

3°) Oximation de l'iodure de phényl-8 diéthoxy-2.3
déhydro-7.8.13.13a berbinium

0,52 g (0,001 M) de l'iodure berbinium est dissout progressivement dans 8 cm³ d'alcool 90° à chaud, on ajoute 0,60 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 1 g de potasse, le milieu se colore en brun rouge qui pâlit après 20 minutes. On laisse 30 minutes à la température ordinaire une dilution aqueuse, laisse cristalliser 0,20 g produit jaunâtre qui est séparé, lavé, séché. Solubilisé dans l'acide chlorhydrique dilué, la solution de chlorhydrate laisse précipiter la base par addition de carbonate acide de sodium. Produit peu soluble dans l'éther, soluble dans l'alcool, moins soluble dans le méthanol. Purification dans le méthanol.

F 190-192°

Analyse = $C_{27}H_{28}N_2O_3$ = 428

Calculé %	C = 75,70	H = 6,56	N = 6,56
Trouvé %	C = 75,40	H = 6,50	N = 6,20

CHAPITRE II

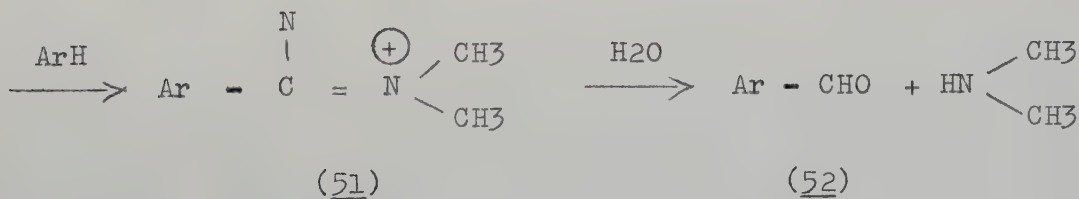
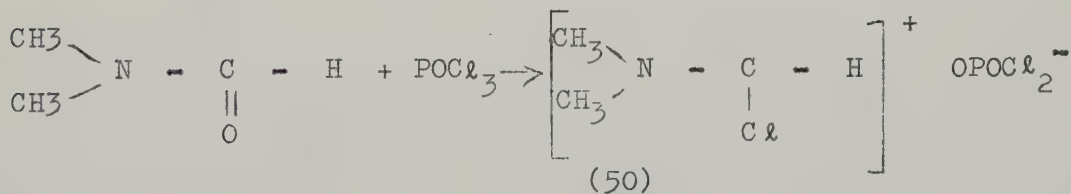
-:-

ACTION DU REACTIF DE VILSMEIER HAACK SUR LES BENZYL-1 DIHYDRO-3.4 ISOQUINOLEINES ET SUR LES BENZYL-1 ISOQUINOLEINES

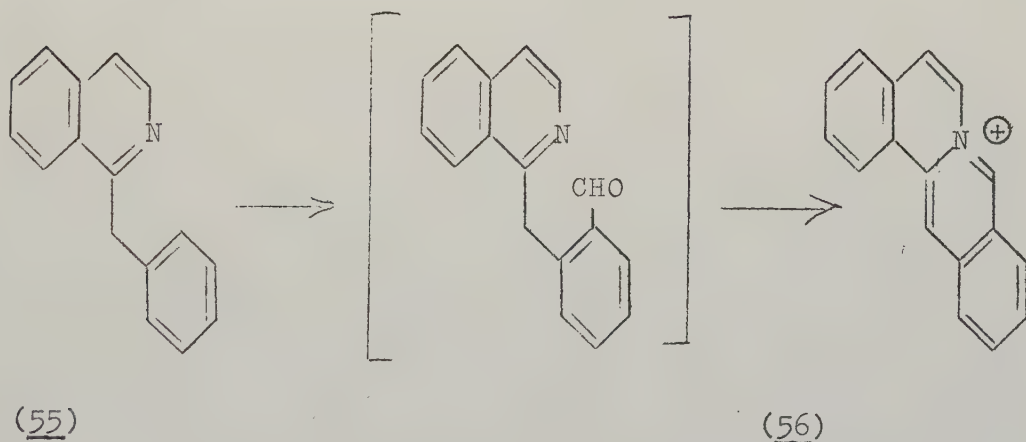
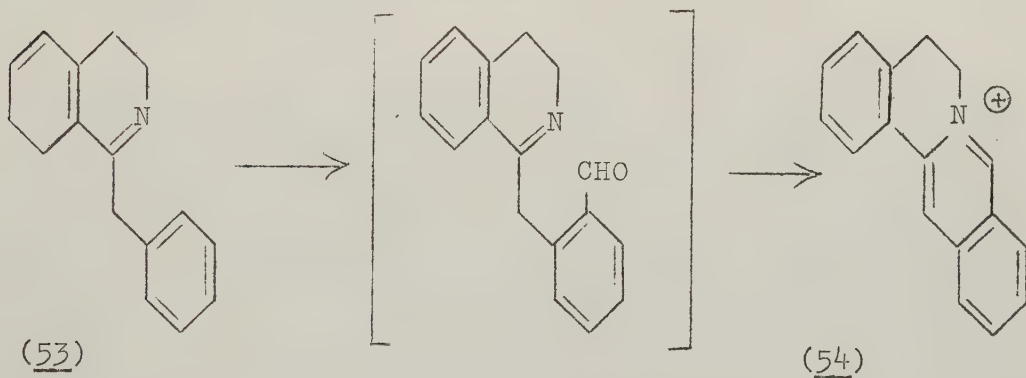
-:-

En 1927, VILSMEIER et HAACK (21) préparent le p.diméthyl-amino benzaldéhyde en faisant réagir un mélange équimoléculaire d'oxychlorure de phosphore et de diméthyl-formamide sur le diméthylaniline. Depuis, cette réaction et ses variantes ont été développées et permettent de façon générale d'assurer une formylation des carbones suffisamment sensibles aux attaques électrophiles. Une revue a récemment été publiée sur ce sujet (22).

La réaction peut s'expliquer de la façon suivante. Le mélange d'oxychlorure de phosphore et de diméthyl-formamide donne un complexe ionique dont la structure la plus probable est (50). L'ion positif provoque la substitution électrophile d'un hydrogène, par exemple sur un noyau aromatique, pour donner un imonium (51) ultérieurement hydrolysé en aldéhyde (52).



Nous nous sommes proposés d'appliquer cette réaction aux benzyl-1 dihydro-isoquinoléines (53) et aux benzyl-1 isoquinoléines (55) en espérant obtenir des aldéhydes spontanément cyclisables en sels de déhydro-7.8.13.13a berbinium (54) et sels de déhydro-5.6.7.8.13.13a berbinium (56).



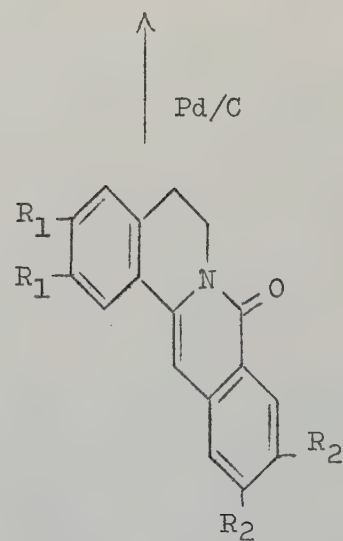
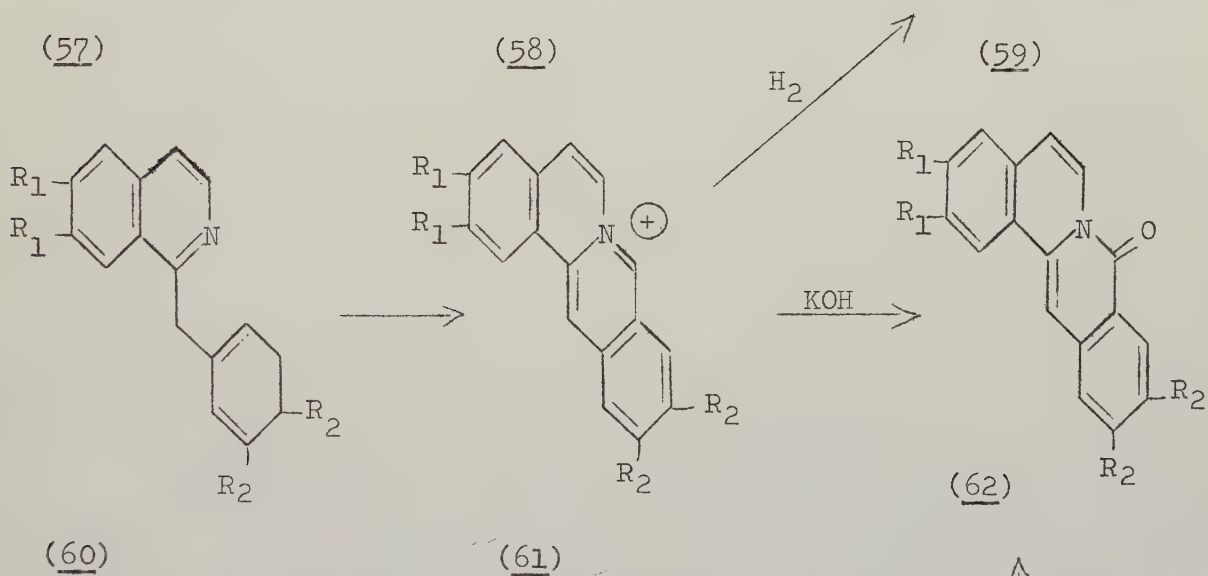
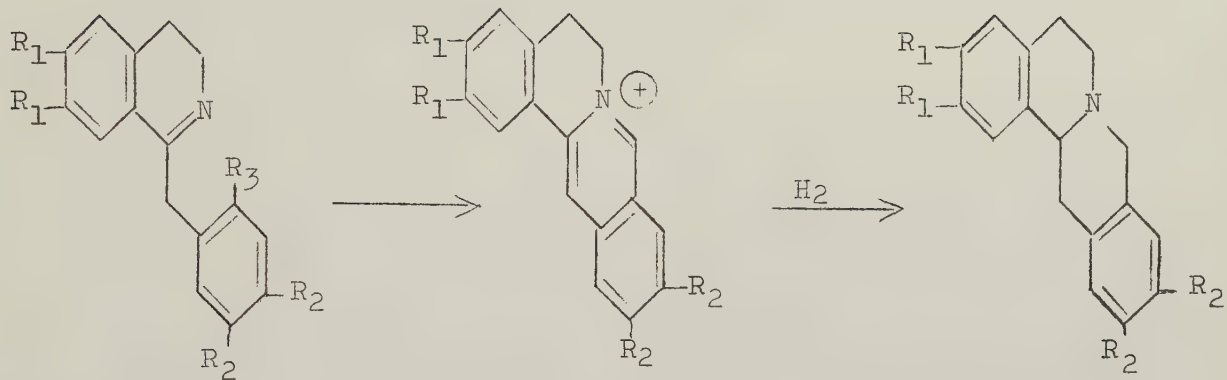
En fait nous avons utilisé différentes matières premières se distinguant entre elles par la présence ou l'absence de substituants sur le noyau benzénique du groupement benzyle et par la nature de ces substituants. Nous avons pu constater que dans un certain nombre de cas la réaction suivait le cours prévu tandis que dans d'autres la réaction se déroulait de façon différente d'ailleurs variable avec les conditions expérimentales choisies.

Dans un premier temps nous nous proposons donc de décrire les faits expérimentaux observés puis nous tenterons d'en dégager une signification d'ensemble.

I - SYNTHÈSE DES SELS DE DEHYDRO-7.8.13.13a BERBINIUM ET DE DEHYDRO-5.6.7.8.13.13a BERBINIUM PAR ACTION DU REACTIF DE VILSMEIER HAACK SUR DES BENZYL-1 DIHYDRO-ISOQUINOLEINES ET BENZYL-1 ISOQUINOLEINES

Lorsqu'on fait agir le réactif de Vilsmeier Haack sur la papavérine (60b) la perparine (60d) la dihydropapavérine (59b) la dihydroperparine (57d) la réaction suit le cours attendu et conduit aux sels de berbinium prévus (58) (60). La réaction peut être effectuée soit à chaud soit à froid en partant des bases lorsque celles-ci ne sont pas trop altérables à l'air ou de leurs chlorhydrates (les produits de la réaction sont alors plus souillés). Les rendements sont excellents.

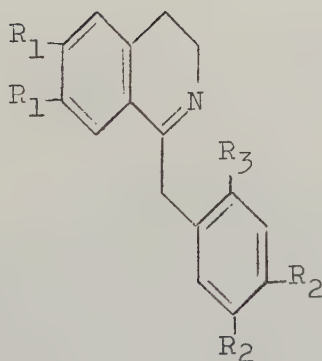
La preuve de la structure du produit obtenu est facilement apportée dans le cas de la dihydropapavérine. Le sel de berbinium (58) est transformé en iodure par double décomposition et celui-ci est identifié par comparaison (IR) avec un échantillon authentique préparé comme il a été précédemment indiqué. Dans le cas de la papavérine il est également facile de transformer le sel de berbinium obtenu (61) en substances déjà connues. L'hydrogénation par l'hydroborure de potassium conduit à la nor-coralydine (59b) tandis que l'action de la potasse conduit à une lactame (62b) l'oxo-8 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-5.6.13.13a berbène qui a pu être reproduite par déshydrogénation par le charbon palladié de l'oxo-8 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-13.13a berbène (47d) déjà obtenu par ailleurs. Il faut d'ailleurs noter qu'en cours de notre travail et lorsque nous venions de publier une note préliminaire (23) nous avons pris connaissance d'un article de W. WIEGREBE (24) un peu antérieur faisant état de cette même transformation de la papavérine sous l'action du réactif de Vilsmeier Haack. Dans la série de la perparine et de la dihydroperparine nous n'avons pas pu comparer nos produits à ceux déjà existants, mais nous avons pu vérifier que les produits obtenus s'hydrogènent en une tétra-éthoxy-2.3.10.11 berbène (59d) et que les sels de tétraéthoxy-2.3.10.11 déhydro-5.6.7.8.13.13a berbinium (61d) conduisaient sous l'action de la potasse éthanolique à une lactane (62d).



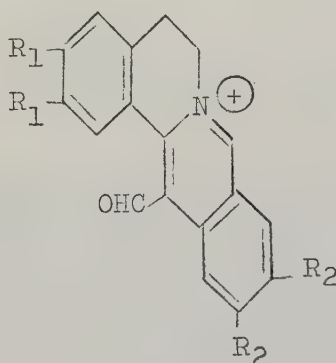
- a : R1 = OC2H5
R2 = R3 = H
- b : R1 = R2 = OCH3
R3 = H
- c : R1 = R2 = OCH3
R3 = Br.
- d : R1 = R2 = OC2H5
R3 = H

II - SYNTHÈSE DE SELS DE FORMYL-13 DÉHYDRO-7.8.13.13a BERBINIUM
PAR ACTION À CHAUD DU RÉACTIF DE VILSMEIER HAACK SUR DES
BENZYL-1 DIHYDRO-ISOQUINOLÉINES

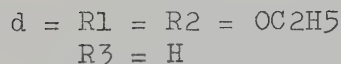
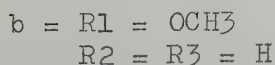
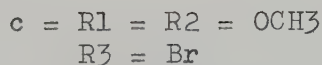
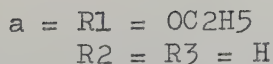
Lorsqu'on fait réagir à chaud (BM bouillant durant 2 h) le réactif de Vilsmeier Haack sur un certain nombre de benzyl-1 dihydro-isoquinoléines (benzyl-1 diméthoxy-6.7. dihydro-isoquinoléine (63b) benzyl-1 diéthoxy-6.7 dihydro-isoquinoléine (63a), bromo-6' dihydropapavérine (63c), on obtient des sels d'ammonium quaternaire différents des sels de berbinium attendus. On peut s'en assurer de façon commode à partir de la diéthoxy-6.7 dihydro-isoquinoléine le sel obtenu est différent de celui préalablement préparé par cyclisation sulfurique de la benzylidène-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-Formylée. Les nouveaux sels obtenus se singularisent par la présence d'une bande carbonyle vers 1680 cm^{-1} et une analyse indiquant un carbone et un oxygène de plus que dans les produits attendus. Nous avons pu montrer que les sels obtenus sont des sels de formyl-13 déhydro-7.8.13.13a berbinium (58).



(63)



(64)



Il faut remarquer dès à présent qu'au départ de la bromo-6' dihydropapavérine (63c) une cyclisation en sel de formyl-13 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-7.8.13.13a berbinium (64c) suppose une réaction de cyclisation par attaque électrophile du noyau aromatique au niveau de l'atome de brome. Le produit obtenu ne renferme effectivement pas de brome et il se dégage de l'acide bromhydrique au cours de la réaction. Un tel résultat est comparable à ce que nous avons déjà observé lors de la cyclisation des dérivés acylés de bromo-6' dihydropapavérine sous l'action des acides.

Cette remarque préliminaire étant faite, nous nous proposons de montrer :

1°) que les sels obtenus ont bien une structure berbini-
que,

2°) qu'ils possèdent une fonction aldéhydrique et que celle-ci est située en position 13.

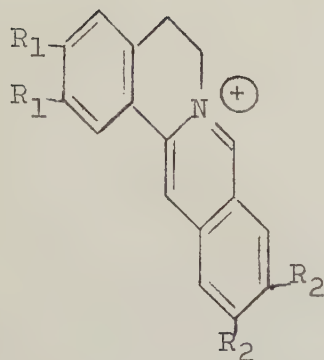
1°- Démonstration de la structure berbini-que des sels obtenus

Cette démonstration peut être faite assez facilement. Le groupe aldéhyde de ces produits présente en effet une certaine labilité. Il s'élimine sous l'influence de divers réactifs ce qui permet d'obtenir des produits de structure déjà confirmée.

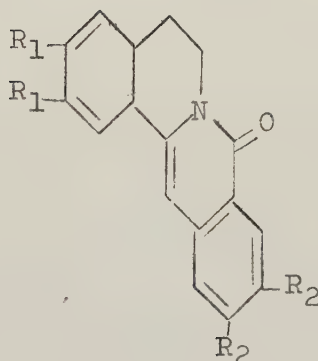
L'élimination du groupe aldéhyde peut être réalisée par chauffage d'une heure en milieu aqueux tamponné (acide acétique, acétate de sodium). On obtient alors, sans autre transformation les sels de déhydro-7.8.13.13a berbinium (65) identifiés par comparaison avec des échantillons authentiques.

Sous l'action de la potasse alcoolique l'élimination du groupe formyle s'accompagne comme on pouvait s'y attendre d'une transformation en lactame (66).

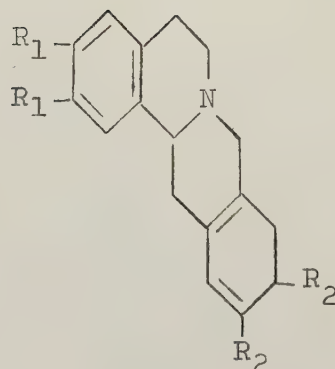
Sous l'action du mélange d'acide formique et de formamide, l'élimination du groupe aldéhyde s'accompagne d'une hydrogénation du cycle azoté et on obtient une berbine (67).



(65)



(66)

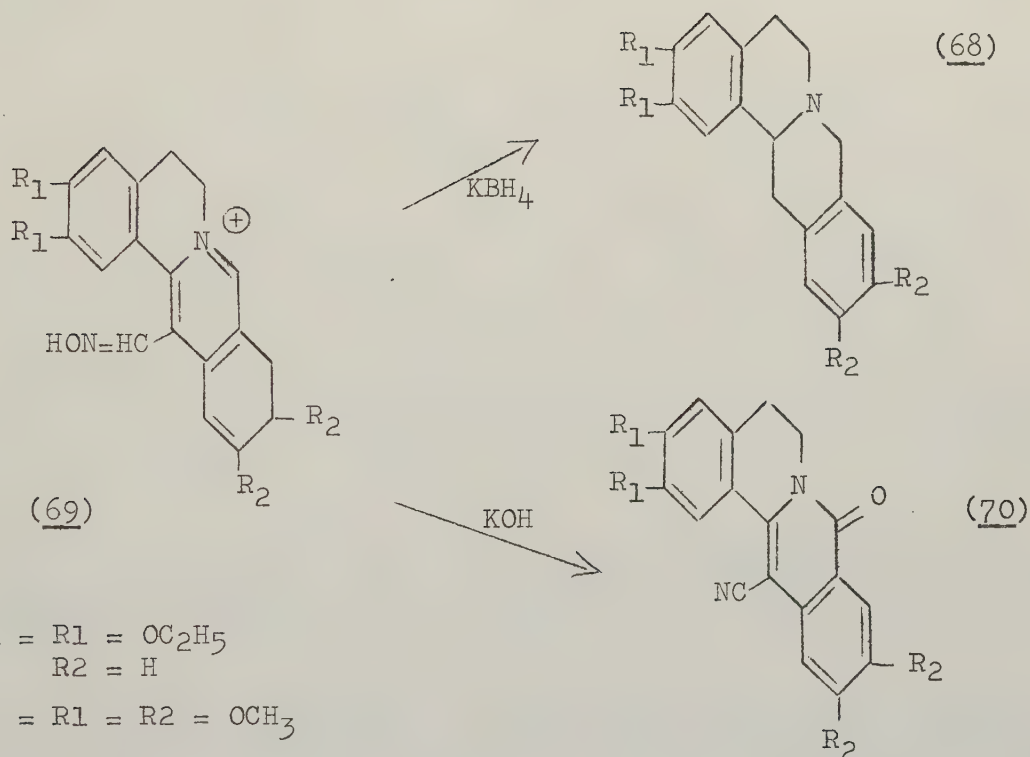


(67)

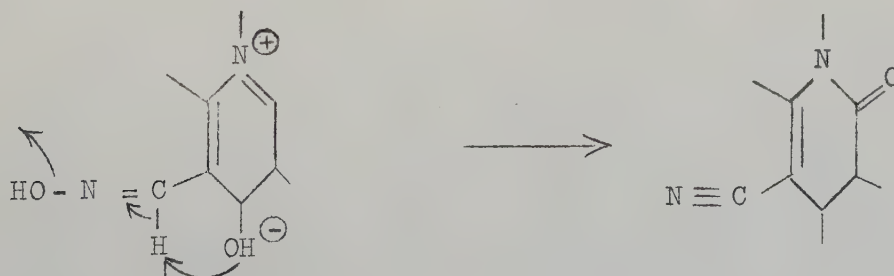
La multiplicité des réactions conduisant à des produits de structure berbinique établie montre bien que le produit de départ a bien déjà lui-même cette structure et qu'il ne peut s'agir d'une transformation secondaire se produisant au cours de la réaction d'élimination.

2°- Les sels de berbinium obtenus sont porteurs d'une fonction aldéhyde situé en 13 -

En plus de la bande carbonyle vers 1680cm^{-1} et malgré la fragilité relative du groupe aldéhyde il a été possible de transformer les produits obtenus en ammonium quaternaire à fonction oxime (69) isolable à l'état de chlorure. Ces oximes sont elles-mêmes peu stables. Elles peuvent être réduites par l'hydroborure de potassium avec élimination de la fonction oxime pour conduire à des berbines (68). Propriété plus remarquable : elles sont facilement déshydratées sous l'action des agents alcalins pour conduire à des nitriles lactames (70).



Les produits obtenus présentent en effet en IR une bande nitrile à 2210 cm^{-1} et une bande carbonyle à 1660 cm^{-1} . La facile déshydratation de l'oxime en milieu alcalin peut être expliquée en faisant intervenir la charge positive portée par l'azote favorisant le départ électrofruge du proton.



Nous n'avons pas pu trouver dans la littérature de résultat exactement comparable. Il faut cependant noter que les ammoniums quaternaires dérivés de l'oxime de pyridine 2 aldéhyde se décomposent facilement en solution aqueuse avec production d'ions cyanures (25).

Cette dernière réaction permet en outre de fixer la position du groupement aldéhyde. Le fait qu'on obtienne un nitrile lactame indique sans ambiguïté que la fonction aldéhyde n'est pas portée sur le carbone-8. Compte tenu de la très facile élimination du groupe aldéhyde, il n'est pas vraisemblable qu'il ait été fixé sur un carbone des cycles aromatiques. La seule position possible reste alors la position 13 annoncée. Ceci est d'ailleurs confirmé par l'étude du spectre de RMN des nitriles lactames. Sur le spectre de l'oxo-8 cyano-19 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-13.13a berbérine, on distingue en effet en dehors des signaux attribuables aux méthoxy et aux groupes CH₂ en 5 et 6 quatre singulets attribuables aux protons en 1.4.9 et 12 à $\tau = 2,05 - 2,3 - 2,75$ et 3,2.

III - SYNTHÈSE D'α-FORMYL BENZYLIDÈNE-1 TETRAHYDRO-ISOQUINO- LEINES PAR ACTION À FROID DU RÉACTIF DE VILSMEIER HAACK SUR DES BENZYL-1 DIHYDRO-ISOQUINOLEINES

Lorsqu'on fait agir à température ordinaire le réactif de Vilsmeier Haack sur les benzyl-1 dihydro-isoquinoléines donnant à chaud des sels de formyl-13 berbérinium (benzyl-1 diméthoxy-6.7 dihydro-isoquinoléine (63b) benzyl-1 diéthoxy-6.7 dihydro-isoquinoléine (63a) bromo-6' dihydropapavérine (63c) les résultats obtenus sont différents. Par dilution aqueuse du milieu réactionnel il ne se forme aucun précipité. On peut par contre soit par extraction chloroformique soit par alcalinisation ménagée avec l'ammoniaque isoler dans chaque cas une substance cristallisée faiblement basique.

Les produits obtenus ne présentent pas de bande d'absorption dans la zone usuelle des carbonyles. Les bandes les plus hautes dans cette région sont situées de 1615 à 1620^{cm}-1. Ces substances sont assez peu stables vis-à-vis de divers réactifs. Soumises à l'action d'acide sulfurique 10 %, de la potasse éthanolique du zinc dans l'alcool amylique, elles se décomposent avec formation d'acide formique facilement isolable du milieu par distillation puis caractérisé par son action réductrice sur le nitrate d'argent et régénération de la dihydro-isoquinoléine de départ.

Ces produits traités par l'acide formique et le formamide, conduisent à des tétrahydro-isoquinoléines N-formylées identifiées par comparaison (F° -IR) avec des échantillons authentiques préparés par action de l'acide formique et du formamide sur les dihydro-isoquinoléines. On peut encore remarquer qu'un essai d'hydrogénation catalytique à pression normale en présence de charbon palladié à 5 % s'est soldé par un échec. On n'a observé aucune absorption d'hydrogène et a pu récupérer le produit de départ.

Des faits rapportés jusqu'à maintenant, on peut tirer deux conclusions :

1°) l'action du réactif de Vilsmeier Haack à froid sur les benzyl-1 dihydro-isoquinoléines étudiées a certainement réalisé une formylation puisqu'il est possible de libérer facilement de l'acide formique à partir des molécules obtenues.

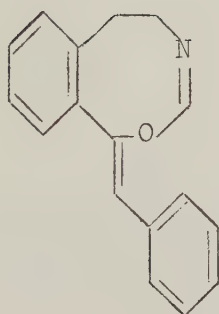
2°) Il n'y a certainement pas eu cyclisation en sels de berbinium puisqu'après les divers traitements mentionnés on récupère des benzyl-1 dihydro-isoquinoléines ou benzyl-1 tétrahydro-isoquinoléines.

En fonction de ces données et de l'analyse élémentaire plusieurs hypothèses de structure ont été envisagées.

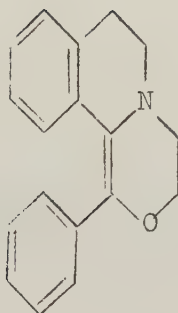
a) une formule comportant un cycle benzoxazocine (71). Cette formule peut à première vue être prise en considération puisque BAXTER et SWAN (18) obtiennent un composé de ce type en chauffant une dihydro-isoquinoléine avec un mélange anhydride acétique acétate de sodium. La réaction effectuée par nous pourrait ne pas être sans analogie avec la précédente.

b) une formule comportant un cycle oxazoline (72) ne paraissait pas exclue.

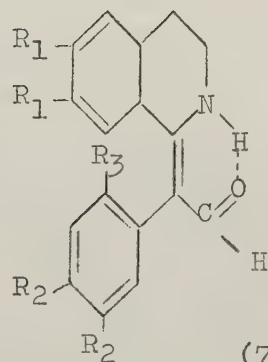
c) enfin et c'est finalement la formule qui a été adoptée : les produits obtenus peuvent être considérés comme des α -formyl benzylidène-1 tétrahydro-isoquinoléine (73) résultant de la formylation du groupe benzyl des benzyl-1 dihydro-isoquinoléines.



(71)



(72)



(73)

a = R1 = OC2H5
R3 = H = R2

b = R1 = R2 = OCH3
R3 = Br

C = R1 = OCH3
R2 = R3 = H

C'est principalement l'étude du spectre de RMN qui a permis d'adopter cette dernière formule. En particulier, le spectre de RMN du composé obtenu à partir de la benzyl-1 diéthoxy-6.7 dihydro-isoquinoléine révèle en dehors des signaux attribuables aux protons des groupes éthoxy des noyaux aromatiques et des groupes CH2 un signal correspondant à un proton échangeable avec l'eau lourde à $\tau = -2,35$ et un signal correspondant à un proton non échangeable à $\tau = 0,70$. Il est impossible de trouver deux protons auxquels on pourrait attribuer ces signaux dans les formules (71) et (72). Ces signaux s'expliquent au contraire très bien si l'on adopte la formule α -formyl benzylidène-1 tétrahydro-isoquinoléine. Le proton non échangeable à $\tau = 0,70$ est attribuable au proton de la fonction aldéhyde tandis que le proton échangeable à $\tau = -2,35$ peut être attribué au proton porté par l'azote. Son déplacement chimique élevé laisse supposer que le proton est chélaté.

Les spectres U.V viennent à l'appui de cette interprétation on trouve par exemple pour l' α -formyl-benzylidène-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-isoquinoléine (73a) les maxima suivants (méthanol 25 γ/m) $\lambda_{max} = 239 nm$ $\epsilon_m = 16450$ épaulement = 293nm, $\epsilon_m = 5100$, $\lambda_{max} = 384nm$ $\epsilon_m = 12500$. Le premier maximum et l'épaulement correspondent à ce que l'on peut

attendre d'un cis stilbène (25,26) et le deuxième maximum à ce que l'on peut attendre d'un aldéhyde fortement conjugué. Reste à expliquer pour ces substances l'absence en IR de bande dans la zone usuelle des carbonyles. Celle-ci peut s'interpréter en tenant compte de la chélation de la fonction aldéhyde avec l'hydrogène porté sur l'azote. Cette chélation est comme nous l'avons dit, suggérée en RMN par le déplacement chimique élevé du proton porté par l'azote et on sait qu'une chélation est capable d'abaisser très fortement la fréquence d'un carbonyle (27).

Les spectres de masse des α -formyl benzylidène-1 tétrahydro-isoquinoléines ont été effectués. Mais en dehors d'une confirmation absolue du poids moléculaire, ils n'ont apporté aucun élément nouveau, la fragmentation étant anarchique.

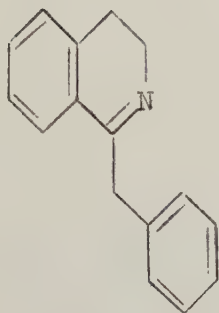
D'un point de vue chimique, il faut enfin ajouter que notre interprétation est d'autant plus vraisemblable que d'une part elle peut être considérée comme un cas particulier d'acylation d'une énamine et que d'autre part nous avons obtenu par ailleurs comme nous l'avons déjà dit, dans des conditions expérimentales un peu différentes, des sels de formyl-13 berbinium ce qui implique la formylation du même carbone.

IV - ESSAI D'INTERPRETATION D'ENSEMBLE DES PHENOMENES OBSERVES

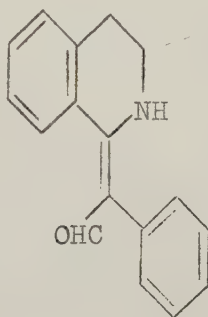
Il saute aux yeux que les benzyl-1 dihydro-isoquinoléines qui se cyclisent en sels de berbinium (58) quelles que soient les conditions expérimentales sont des substances dans lesquelles le groupement benzyle est sensibilisé vis-à-vis des attaques électrophiles par des substituants donneurs d'électron (méthoxy, éthoxy). Dans ces conditions le réactif de Vilsmeier Haack provoque en premier lieu la formylation du noyau aromatique et la cyclisation en sels de berbinium. La réaction ne peut se poursuivre pour conduire aux sels de formyl-13 berbinium (64). Ce fait paraissait assez évident à première vue le cycle azoté étant désactivé vis-à-vis des attaques électrophiles par la charge positive portée par l'azote. Nous l'avons de plus vérifié expérimentalement dans un certain nombre de cas.

A l'opposé, les benzyl-1 dihydro-isoquinoléines qui conduisent selon les conditions expérimentales aux α -formyl benzylidène-1 tétrahydro-isoquinoléines (73) ou aux sels de formyl-13 berbinium (64) sont des substances dans lesquelles le groupement benzyle n'est pas sensibilisé aux attaques élec-

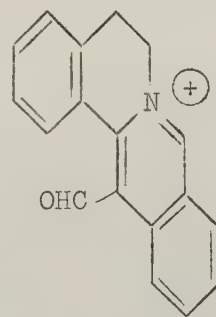
trophiles soit qu'il ne possède pas de substituants donneurs d'électrons soit que la présence de ceux-ci soit contrebalancée par la présence d'un atome de brome (bromo-6' dihydro-papavérine (63c)). On peut donc penser que dans ce cas la réaction débute par une attaque du carbone benzylique et que dans un second temps seulement se produit la réaction de cyclisation.



(74)



(75)



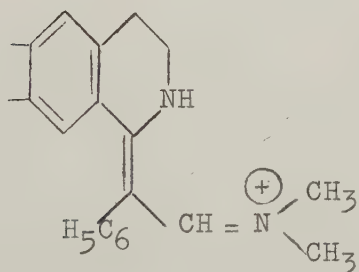
(76)

Mais les choses ne sont pas tout à fait aussi simples. En faisant réagir le réactif de Vilsmeier Haack sur les

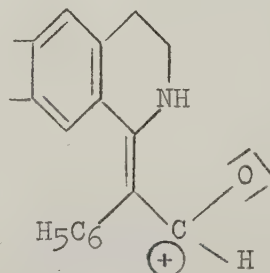
α -formyl benzylidène-1 tétrahydro-isoquinoléines, on n'obtient jamais de sels de formyl-13 berbinium. Devant cet échec une autre hypothèse simple se présentait à l'esprit selon laquelle il se formait à froid un produit formylé dérivant d'un cis stilbène (73) stabilisé par la chélation de la fonction aldéhyde et inapte à une cyclisation ultérieure tandis qu'à chaud se formait un produit formylé dérivant d'un trans stilbène (75) susceptible d'une cyclisation.

Mais une étude plus serrée montre que cette éventualité ne peut pas être retenue. En effet si l'on fait agir le réactif de Vilsmeier Haack à froid sur la benzyl-1 diéthoxy-6.7 dihydro-isoquinoléine (63a) pendant 48 h on obtient exclusivement comme nous l'avons dit l' α -formyl benzylidène-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-isoquinoléine (73a) (rendement environ 68 %). Si par contre à la suite de ce premier stade de la réaction et sans chercher à isoler le produit on chauffe le milieu réactionnel 1 h au bain marie bouillant on ne peut plus isoler que 30 % d' α -formyl benzylidène-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-isoquinoléine (73a) et on peut séparer 40 % de sel de formyl-13 berbinium (64a). Si après le premier stade de la réaction à froid on

chauffe le milieu réactionnel 2 h au bain marie bouillant on isole 75 % de sel de formyl-13 berbinium (64a) et la quantité d' α -formyl benzylidène-1 diéthoxy-6.7 isoquinoléine encore présente devient négligeable (environ 8 %). Ces expériences montrent que si la cyclisation des α -formyl benzylidène-1 tétrahydro-isoquinoléines en sels de formyl-13 berbinium est impossible, le produit réellement formé à froid dans le milieu réactionnel avant tout isolement est cyclisable. On ne peut guère expliquer ce phénomène que par des raisons d'ordre électronique. Il ne faut en effet pas oublier que le produit formé dans le milieu réactionnel avant intervention de l'eau est un imonium (77) et non pas l'aldéhyde (78).



(77)



(78)

Ceci revient à dire que l'influence désactivante de l'imonium vis-à-vis du noyau aromatique est moins grande que celle de la fonction aldéhyde du fait probablement que la charge positive se trouve être éloignée d'un atome supplémentaire.

En conclusion, la réaction de Vilsmeier Haack appliquée aux benzyl-1 dihydro-isoquinoléines nous a permis d'accéder de façon particulièrement simple à des sels de berbinium accessibles par d'autres voies mais de façon très généralement plus laborieuses. Elle a par ailleurs permis dans un certain nombre de cas d'accéder à des sels de formyl-13 berbinium inconnus jusqu'à ce jour ainsi qu'à des dérivés de la berbène portant en 13 une fonction nitrile. Ceci peut ouvrir la voie à toutes sortes de réactions. Nous avons également pu accéder à des α -formyl benzylidène-1 tétrahydro-isoquinoléines. Ce fait est intéressant à noter en soi mais ne paraît pas à première vue pouvoir donner lieu à de nombreuses applications synthétiques étant donné la labilité des produits obtenus.

PARTIE EXPERIMENTALE

-:-

A - ACTION DU REACTIF DE VILSMEIER HAACK SUR LES BENZYL-1 DIHYDRO-ISOQUINOLEINES ET ISOQUINOLEINES

1 - Préparation du réactif de Vilsmeier Haack

Le réactif est un mélange de diméthylformamide et de l'oxytrichlorure de phosphore réalisé à basse température. Dans un erlenmeyer de 125 cm³ contenant 8 cm³ de diméthylformamide, on verse goutte à goutte 6 cm³ d'oxytrichlorure de phosphore en agitant et refroidissant continuellement dans un bain glacé. Le mélange devient jaune légèrement brunâtre.

2 - Réaction à chaud - Obtention des sels de berbinium, déhydroberbinium, et formyl-13 berbinium -

Il est préférable de partir des benzyl-1 dihydro-isoquinoléines ou isoquinoléines à l'état de base afin d'obtenir un milieu réactionnel plus propre et un meilleur rendement. On a toujours fait réagir le réactif de Vilsmeier Haack sur les chlorhydrates de benzyl-1 dihydro-isoquinoléine lorsque les bases sont huileuses et trop facilement oxydables à l'air (dihydro-papavérine, dihydroperparine).

Au réactif précédemment préparé on ajoute 0,004 M d'isoquinoléine ou de dihydro-isoquinoléine. Le réactif est en excès par rapport au produit à cycliser. On porte au bain marie bouillant pendant 2 h, l'erlenmeyer surmonté d'un réfrigérant à air très fin afin d'éviter une condensation d'eau venant de l'extérieur. On laisse ensuite au repos pendant quelques heures. La dilution aqueuse doit se faire avec précaution avec la glace pilée afin d'éviter tout échauffement brutal par décomposition du POCl₃ en excès. On laisse cristalliser 24 h.

Seules la papavérine et la perparine donnent des sels de déhydro-5.6.7.8.13.13a berbinium très peu solubles dans l'eau cristallisant dans le milieu réactionnel à chaud. Les

sels de déhydro-7.8.13.13a berbinium plus ou moins solubles dans l'eau restent en solution après dilution aqueuse ménagée et ne cristallisent qu'au bout de 24 h.

Ces cristaux jaunes sont séparés par filtration. Les sels de déhydro-5.6.7.8.13.13a berbinium (61b) se purifient par recristallisation dans l'acide acétique à 50 % d'eau. On peut dans ce solvant préparer par double décomposition différents sels (nitrate, bromure, iodure). Les sels de déhydro-7.8.13.13a berbinium (58b) se purifient par recristallisation deux fois dans l'eau, une double décomposition en milieu aqueux les convertit en iodure, nitrate qui peuvent ensuite être recristallisés dans le méthanol.

Rendement de 80 à 90 % pour les sels de déhydro-5.6.7.8.13.13a berbinium et de 50 à 70 % pour les sels de formyl-13 déhydro-7.8.13.13a berbinium.

3 - Réaction à froid. Obtention des α -formyl benzylidène-1 tétrahydro-isoquinoléines (73)

La benzyl-1 dihydro-isoquinoléine est mise en contact avec le mélange diméthylformamide et POCl_3 dans les proportions déjà mentionnées. La réaction se fait par simple contact à la température ordinaire pendant 48 h après homogénéisation du mélange. La dilution aqueuse se fait avec les mêmes précautions de refroidissement avec de la glace pilée. On précipite le composé formylé par légère alcalinisation par l'ammoniaque en présence d'un peu d'éther pour favoriser la cristallisation. Eviter une alcalinisation trop forte qui risquerait de faire précipiter en même temps la benzyl-1 dihydro-isoquinoléine de départ n'ayant pas totalement réagi. Les cristaux jaunes formés sont séparés et purifiés par recristallisation soit dans l'éthanol à l'ébullition soit dans un mélange de méthanol à 10 % de chloroforme. Le rendement varie de 50 à 79 % selon la nature des benzyl-1 dihydro-isoquinoléines de départ.

On peut encore extraire par le chloroforme à partir du milieu réactionnel après dilution aqueuse. Le solvant évaporé laisse un résidu que l'on reprend par de l'eau. Le produit extrait à l'état de chlorhydrate s'hydrolyse libérant l' α -formyl benzylidène-1 tétrahydro-isoquinoléine insoluble dans l'eau. On la sépare par filtration et purifie par recristallisation dans un mélange méthanol chloroformique. En ce qui concerne l' α -formyl benzylidène-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-isoquinoléine,

après son extraction chloroformique et évaporation du solvant il faut éviter de pousser cette évaporation par un chauffage prolongé à forte température car dans ces conditions il y a transformation du produit en N-formyl tétrahydro-isoquinoléine.

a) Obtention des sels de déhydro-5.6.7.8.13.13a berbinium, de déhydro-7.8.13.13a berbinium et de formyl-13 déhydro-7.8.13.13a berbinium

Sels de tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-5.6.7.8.13.13a berbinium

Cristaux jaunes insolubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, le dioxane, le chloroforme. Légèrement solubles dans l'alcool isoamylique à l'ébullition. Plus aisément solubles dans l'acide acétique à 50 % dans lequel une double décomposition permet d'obtenir des sels qui comportent des molécules d'eau de cristallisation. Il est donc nécessaire de les faire sécher à 150° sous vide. Chlorure (F 266°) bromure (F 263°) Nitrate (F 256°).

Analyse = Nitrate $C_{21}H_{20}NO_4, NO_3^-$ = 412

Calculé %	C = 61,16	H = 4,88	N = 6,79
Trouvé %	C = 60,99	H = 4,90	N = 6,69

Chlorure $C_{21}H_{20}NO_4, Cl^-, H_2O$ = 403,5

Calculé %	C = 62,53	H = 5,45	N = 3,47
Trouvé %	C = 62,47	H = 5,36	N = 3,28

Bromure $C_{21}H_{20}NO_4, Br^-, 2H_2O$ = 466

Calculé %	C = 54,07	H = 5,14	N = 3
Trouvé %	C = 53,99	H = 5,12	N = 2,98

Iodure tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-7.8.13.13a berbinium (58b)

Identique à celui décrit dans la première partie du travail.

Sel de tétraéthoxy-2.3.10.11 déhydro-5.6.7.8.13.13a berbinium (61d)

Cristaux jaunes très peu solubles dans l'eau, le méthanol, le chloroforme et l'éther. Purification par recristallisation dans l'acide acétique 50 %. Dans lequel une double décom-

position le transforme en iodure (F 272°) nitrate (F 268°).

Iodure de tétraéthoxy-2.3.10.11 déhydro-7.8.13.13a berbinium
(58d)

Sel jaune recristallisé dans l'eau puis dans le méthanol. Soluble dans l'eau, le chloroforme, moins soluble dans le méthanol, Iodure (F 278°).

Analyse = $C_{25}H_{30}NO_4, I^-$ = 535

Calculé %	C = 56,08	H = 5,65	N = 2,62
Trouvé %	C = 55,98	H = 5,69	N = 2,58

Iodure de formyl-13 diéthoxy-2.3 déhydro-7.8.13.13a berbinium
(64a)

Le sel primitif issu de la réaction (chlorure) est très soluble dans l'eau. Par double décomposition on prépare un iodure qui se purifie par cristallisation dans le méthanol. Petits cristaux brillants solubles dans le chloroforme. Iodure (F 266°).

Analyse = $C_{22}H_{22}NO_3, I^-$ = 475

Calculé %	C = 55,58	H = 4,63	N = 2,94
Trouvé %	C = 55,50	H = 4,56	N = 2,98

Iodure de formyl-13 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-7.8.13.13a berbinium (64c)

Aiguilles jaunes assez solubles dans l'eau, le chloroforme, le méthanol à chaud. La purification de l'iodure se fait par recristallisation dans le méthanol. Iodure (F 272°).

Analyse = $C_{22}H_{22}NO_5, I^-$ = 507

Calculé %	C = 52,11	H = 4,33	N = 2,75
Trouvé %	C = 52,17	H = 4,34	N = 2,82

Iodure de formyl-13 diméthoxy-2.3 déhydro-7.8.13.13a berbinium
(64b)

Le sel primitif "chlorure" est un produit jaune très soluble dans l'eau, le chloroforme et l'éthanol. Donne par double

décomposition des iodures et bromures qui se recristallisent aisément dans le méthanol. Iodure (F 268°)

Analyse = $C_{20}H_{18}NO_3, I^-$ = 447

Calculé %	C = 53,69	H = 4,02	N = 3,13
Trouvé %	C = 53,19	H = 4,15	N = 3,41

b) Obtention des formyl benzylidène-1 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines par le réactif Vilsmeier Haack à froid

α -Formyl benzylidène-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (73a)

Cristaux faiblement basiques jaunes solubles dans les acides dilués, le chloroforme et l'alcool. Purification dans le méthanol. F 146° (Rendement 60 % en produit pur).

Analyse = $C_{21}H_{23}NO_3$ = 337

Calculé %	C = 74,77	H = 6,82	N = 4,15
Trouvé %	C = 74,64	H = 6,72	N = 4,23

α -Formyl benzylidène-1 tétraméthoxy-6.7.3'4' bromo-6' tétrahydro-1.2.3.4. isoquinoléine (73b)

Cristaux jaunes solubles dans le chloroforme, insolubles dans le méthanol, l'éthanol, purification dans un mélange méthanol chloroformique. F = 246°-248°. Rendement 68 % en produit pur.

Analyse = $C_{21}H_{22}BrNO_5$ = 448

Calculé %	C = 56,25	H = 4,91	N = 3,12	Br = 17,83
Trouvé %	C = 56,20	H = 5,04	N = 3,29	Br = 17,76

Spectre U.V. = λ max = 234 nm ; ϵ m = 23 000 ; épaulement 290 nm ϵ m = 7 200 ; λ max = 378 nm ; ϵ m = 14 000

α -formyl benzylidène-1 diméthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4. isoquinoléine (73c)

Produit jaune insoluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme et le méthanol à chaud. Purification dans le méthanol où il cristallise bien F = 177° Rendement = 60 %

Analyse = $C_{19}H_{19}NO_3$ = 309

Calculé %	C = 73,78	H = 6,14	N = 4,53
Trouvé %	C = 73,68	H = 6,25	N = 4,56

B - PREUVES DE STRUCTURE ET REACTIONS DES SELS DE DEHYDRO-BERBINIUM, FORMYL-13 DEHYDRO BERBINIUM ET α FORMYL BENZYLIDENE-1 TETRAHYDRO-ISOQUINOLEINES

1 - Hydrogénation par l'acide formique et formamide

La méthode générale a été décrite dans la première partie de ce travail. Nous remarquons que pour les sels de formyl-13 déhydro-7.8.13.13a berbinium l'action hydrogénante du borohydrure est insuffisante pour obtenir une hydrogénation totale du cycle C. Par contre le mélange acide formique formamide convient tout à fait à ce type de composé.

Hydrogénation de l'iodure de formyl-13 diéthoxy-2.3. déhydro-7.8.13.13a berbinium (64a) en diéthoxy-2.3. berbine F 100-102° déjà décrite (46a).

Hydrogénation du sel de tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-7.8.13.13a berbinium (58b) en nor-coralydine F 160° (59b).

Hydrogénation du sel de tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-5.6.7.8.13.13a berbinium (61b) en nor-coralydine F 160° (59b).

Hydrogénation du sel de tétraéthoxy-2.3.10.11 déhydro-7.8.13.13a berbinium (58d) en tétraéthoxy-2.3.10.11 berbine (59d)

Cristaux incolores insolubles dans l'eau solubles dans l'éther le dioxane, dans les acides dilués donnant des sels très peu solubles dans l'eau. F 140°.

Analyse = $C_{25}H_{33}NO_4$ = 410

Calculé %	C = 72,96	H = 8,08	N = 3,40
Trouvé %	C = 73,12	H = 8,15	N = 3,07

Hydrogénation du sel de tétraéthoxy-2.3.10.11 déhydro-5.6.7.8.13.13a berbinium (61d) en tétraéthoxy-2.3.10.11 berbine (59d)

F 140°

Hydrogénation de 1' α -formyl benzylidène-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (73a). Obtention de la benzyl-1 diéthoxy-6.7 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-formylée identique à un échantillon authentique (32a) obtenu par action de l'acide formique formamide sur la benzyl-1 diéthoxy-6.8. déhydro. 3.4. isoquinoléine F 128°, FF mélangé 128°, Spectre IR identique.

Hydrogénation de 1' α -formyl benzylidène-1 tétraméthoxy-6.7.3'4' bromo-6' tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (73b)

Transformation en tétraméthoxy-6.7.3'4' bromo-6' tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine N-formylée (32b) également obtenu par l'action de l'acide formique formamide sur la dihydrobromopapavérine (F 130° - FF mélangé 130° Spectre IR identique).

2 - Transformation du sel de formyl-13 diéthoxy-2.3 déhydro-7.8.13.13a berbinium (64a) en sel de diéthoxy-2.3 déhydro-7.8.13.13a berbinium (58a)

0,40 g d'iodeure de formyl-13 diéthoxy-2.3 déhydro-7.8.13.13a est solubilisé à chaud dans 10 ml d'eau. On y ajoute 0,40 g d'acétate de Na, il se forme un précipité immédiat qui se redissout par 0,5 ml d'acide acétique. Porter à l'ébullition pendant 1 h, laisser refroidir après 24 h des cristaux jaunes se séparent. Purification par recristallisation dans le méthanol.

Analyse = $C_{21}H_{22}NO_2.I^-$ = 447

Calculé %	C = 56,37	H = 4,92	N = 3,13
Trouvé %	C = 56,49	H = 4,98	N = 3,16

3 - Action de la potasse éthanolique sur les sels de déhydro-7.8.13.13a berbinium, déhydro-5.6.7.8.13.13a berbinium et formyl-13 déhydro-7.8.13.13a berbinium

L'action de la KOH éthanolique 10 % à l'ébullition pendant 6 h sur les sels de déhydro-berbinium et de formyl-13 déhydro-berbinium, suivie d'une dilution aqueuse et d'une évaporation, permet de recueillir aisément la lactame formée (voir lère partie expérimentale). En général ces lactames sont peu

solubles dans le milieu alcoolique alcalin. Par contre la base d'hydrogénation partielle formée parallèlement à la lactame est plus difficile à séparer ne donnant pas une cristallisation correcte par alcalinisation de sa solution chlorhydrique.

Oxo-8 diéthoxy-6.7 déhydro-13.13a berbine (47a) provenant du sel de formyl-13 diéthoxy-2.3.10.11 déhydro-7.8.13.13a berbinium. Cristaux incolores F 116°.

Oxo-8 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-5.6.13.13a berbine (62b)

Obtenue par action de la KOH éthanolique sur le sel de tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-5.6.7.8.13.13a berbinium. Cristaux jaunes présentant aux U.V. une fluorescence jaune. Solubles dans le chloroforme, le benzène. Purification dans le méthanol. F 256°.

Analyse = $C_{21}H_{19}NO_5$ = 365

Calculé %	C = 69,04	H = 5,20	N = 3,83
Trouvé %	C = 68,98	H = 5,18	N = 3,85

Oxo-8 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-13.13a berbine (47d)

provenant du sel de tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-7.8.13.13a berbinium. F 196° déjà décrit.

Transformation de l'oxo-8 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-13.13a berbine (47d) en oxo-8 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-5.6.13.13a berbine (62b)

Faire solubiliser 0,20 g de la lactame F 196° dans 10 cm³ de diisopropyl-1.4 benzène E6 205°. Y ajouter 0,20 g de charbon palladié à 10 %.

Porter à ébullition pendant un maximum de 6 h avec un réfrigérant à air. Filtrer à chaud pour séparer le catalyseur. Le filtrat jaune laisse après refroidissement des cristaux fluorescents jaunes qui sont séparés et purifiés par deux cristallisations dans le méthanol. Rendement 35 %. F. 256°. Spectre IR identique à celui donné par l'ox-8 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-5.6.13.13a berbine. Le point de fusion mélangé = F 256°.

Oxo-8 tétraéthoxy-2.3.10.11 déhydro-5.6.13.13a berbine (47g)

Issue du sel de déhydro-5.6.7.8.13.13a berbinium produit

de cyclisation de la perparine par le réactif de Vilsmeier Haack. Cristaux légèrement jaunes très peu solubles dans l'eau, l'alcool. Purification par recristallisation dans un mélange méthanol chloroformique. F = 200°.

Analyse = $C_{25}H_{27}NO_5$ = 421

Calculé %	C = 71,24	H = 6,46	N = 3,32
Trouvé %	C = 71,30	H = 6,58	N = 3,30

4 - Oximation des sels de formyl-13 déhydro-7.8.13.13a berbinium

Oximation du chlorure de formyl-13 diéthoxy-2.3 déhydro-7.8.13.13a berbinium (64a)

0,40 g de chlorure de formyl-13 diéthoxy-2.3 dihydro-7.8.13.13a berbinium est solubilisé dans 10 cm³ d'eau à chaud. On ajoute 0,50 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et porte à ébullition avec réfrigérant à air pendant 1 h. La solution jaune après refroidissement laisse cristalliser des aiguilles jaunes de chlorure d'oxime (69a) on sépare ce chlorure d'oxime et le purifie par recristallisation dans l'eau puis dans le méthanol. L'analyse élémentaire se fait sur un sel d'oxime car l'oxime base obtenue par alcalinisation de la solution aqueuse de son sel se transforme déjà sous l'action de cet alcali en un autre produit que nous verrons par la suite.

Sels solubles dans l'eau, le chloroforme, le méthanol. Ces sels n'ont pas un point de fusion net mais se décomposent vers 180°.

Analyse = Chlorure $C_{22}H_{23}N_2O_3, Cl^-, H_2O$ = 416

Calculé %	C = 63,38	H = 6,00	N = 6,72
Trouvé %	C = 63,26	H = 5,98	N = 6,84

Iodure $C_{22}H_{23}N_2O_3, I^-$ = 490

Calculé %	C = 53,87	H = 4,69	N = 5,71
Trouvé %	C = 53,56	H = 4,76	N = 5,67

Oximation du chlorure de formyl-13 tétraméthoxy-2.3.10.11. déhydro-7.8.13.13a berbinium

0,76 g de chlorure de formyl-13 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-7.8.13.13a berbinium (0,002 M) est solubilisé dans

20 cm³ d'eau à chaud puis on y ajoute 0,80 g de chlorhydrate d'hydroxylamine. Après 1 h à l'ébullition on recueille par filtration à chaud les cristaux jaunes de chlorure d'oxime formés. La purification se fait par recristallisation dans le méthanol. Sel peu soluble dans l'eau et dans l'alcool. Soluble dans le chloroforme. Il se décompose vers F 165°.

Analyse = C₂₂H₂₃N₂O₅, Cl = 430

Calculé %	C = 61,32	H = 5,34	N = 6,50
Trouvé %	C = 61,37	H = 5,51	N = 6,26

Transformation de l'oxime du chlorure de formyl-13 diéthoxy-2.3. déhydro-7.8.13.13a berbinium

par hydrogénation avec l'acide formique formamide en diéthoxy-2.3 berbina déjà décrite F 102° (68a).

Transformation de l'oxime du chlorure de formyl-13 tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-7.8.13.13a berbinium

en nor coralydine (F 160°) sous l'action de l'acide formique et formamide.

5 - Transformation des oximes de chlorure de formyl-13 déhydro-7.8.13.13a berbinium en oxo-8 cyano-13 déhydro-13.13a berbina (70)

0,82 g de chlorhydrate d'oxime est mis en solution dans 10 cm³ d'alcool à 90°. Ajouter 1 g de pastilles de KOH. Porter à ébullition pendant 4 h avec réfrigérant à reflux, on observe un dégagement de NH₃. Après refroidissement, des cristaux jaunes se forment, diluer le milieu avec de l'eau et chauffer pour faire évaporer l'alcool. Séparer le produit insoluble par filtration ensuite le faire dissoudre dans 5 cm³ de chloroforme filtrer sur papier pour séparer une éventuelle présence de sels minéraux insolubles. Faire évaporer le chloroforme, reprendre le résidu avec l'éthanol à chaud ou mieux avec l'alcool isopropylique où le produit cristallise aisément.

Oxo-8 cyano-13 diéthoxy-2.3 déhydro-13.13a berbina (70a)

Cristaux jaunes solubles dans le chloroforme, l'éther, insolubles dans l'eau peu solubles dans l'alcool. Purification dans le méthanol. F 187°. Rendement 70 %.

Analyse = $C_{22}H_{20}N_2O_3$ = 350

Calculé %	C = 73,33	H = 5,55	N = 7,77
Trouvé %	C = 73,18	H = 5,66	N = 7,77

Oxo-8 cyano-13, tétraméthoxy-2.3.10.11 déhydro-13.13a berbine
(70b)

Cristaux jaunes aspect cotonneux, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool, solubles dans le chloroforme, l'éther. Purification par recristallisation dans l'éthanol, l'alcool isopropylique. F 260°. Rendement 70 %.

Analyse = $C_{22}H_{20}N_2O_5$ = 392

Calculé %	C = 67,36	H = 5,13	N = 7,14
Trouvé %	C = 67,31	H = 5,17	N = 7,13

CONCLUSION

-:-

Ce travail nous a permis de préparer des sels de déhydroberbinium à partir des benzyl-1 dihydroisoquinoléines et des benzyl-1 isoquinoléines selon deux groupes de procédés :

1°- En partant des benzyl-1 dihydroisoquinoléines telles que la benzyl-1 diéthoxy-6.7 dihydroisoquinoléine, la dihydropapavérine et dihydro-bromo-papavérine, on fait une acylation à l'azote. Les benzylidène-1 tétrahydroisoquinoléines N-acylées obtenues sont alors soumises à l'action déshydratante de divers acides :

- L'acide sulfurique concentré pour les dérivés N-formylés et N-benzoylés
- L'acide polyphosphorique pour les radicaux fragiles des dérivés N-acétylés, N-trifluoroacétylés
- L'acide phosphorique 100 % pour les dérivés N-carbéthoxylés et des dérivés N-acylés provenant de la dihydro-bromo-papavérine.

On aboutit ainsi à des sels de déhydroberbinium diversement substitués en 8.

2°- Le deuxième procédé consiste à faire agir à chaud ou à la température ordinaire le réactif de Vilsmeier et Haack (diméthylformamide et POCl_3) sur des benzyl-1 isoquinoléines (papavérine, perparine) et des benzyl-1 dihydroisoquinoléines (dihydropapavérine, dihydroperparine). On obtient directement des sels de déhydroberbinium correspondants.

Cependant lorsqu'on soumet à l'action du réactif de Vilsmeier Haack des benzyl-1 dihydroisoquinoléines dont le noyau benzyle n'est pas activé par des substituants donneurs d'électrons (telles que la benzyl-1 diéthoxy ou diméthoxy dihydroisoquinoléine, la dihydro-bromo-papavérine) les produits obtenus sont variables selon que l'on opère à chaud ou à température ordinaire.

- A chaud, il y a formation des sels de déhydro-berbinium formylés en 13. Ces derniers peuvent se transformer en sels d'oxime, lesquels ont la propriété de se déshydrater facilement sous l'action des agents alcalins en nitriles lactames.

- A la température ordinaire, la cyclisation du noyau berbinique n'a pas lieu et on aboutit à une simple formylation du groupement benzyle pour donner des α -formyl benzylidène-1-tétrahydroisoquinoléines dont le groupement aldéhydique est fortement chélaté avec l'hydrogène porté par l'azote.

-:-

BIBLIOGRAPHIE

--:--

- 1 - R.H.F. MANSKE - "The alkaloids" Tome IV.
- 2 - R.H.F. MANSKE - "The alkaloids" Tome IX.
- 3 - PICTET et GAMS - C.R. Acad. Sci. 1911, 152, 1102.
1911, 153, 386.
- 4 - E. SPATH, E. KRUTA - Monatsh, 1928, 50, 341.
- 5 - E. SPATH, E. KRUTA - Ber. 1929, 62, 1024.
- 6 - SNEIDER et SCHROETER - Ber. 1920, 53, 1459.
- 7 - W.H. PERKIN, J.N. RAY, R. ROBINSON - J. Chem. Soc. 1925,
127, 740.
- 8 - E. SPATH, H. QUIETENSKY - Ber. 1925, 58, 2267.
- 9 - J.B. KOEPLI, W.H. PERKIN Jr. - J. Chem. Soc. 1928, 2989.
- 10 - Brevets français - Chem. Abstr. 1966, 64, 2136.
- 11 - Brevets français - n° PV 3343, 24 janvier 1965.
- 12 - J. CHAZERAIN - Ann. Chim. 1963, 8, 13e série.
- 13 - M. HAMON - Ann. Chim. 1965, 10, 13e série.
- 14 - A. BROSSI, H. BESENDORF, B. PELLMONT, M. WALTER, O. SCHNIDER
Helv. Chim. Acta, 1960, 43, 1499.
- 15 - N.C. YANG, G.R. LENZ, A. SHANI - J. Am. Chem. Soc. 1966,
88, 5369.
- 16 - G.R. LENZ, N.C. YANG - Chem. Comm. 1967, 1137.
- 17 - J. GARDENT - Ann. Pharm. Fr. 1960, 18, 381 C.R. Acad. Sci.
1958, 247, 2010.

- 18 - I. BAXTER, G.A. SWAN - J. Chem. Soc. 1965, 4014.
- 19 - J. GARDENT - Bull. Soc. Chim. 1960, 118.
- 20 - A. PICTET, TSAN QUO CHOU - Ber. 1916, 49, 370.
- 21 - A. VILSMEIER, A. HAACK - Ber. 1927, 60, 121.
- 22 - G. HAZEBROUCQ - Ann. Pharm. Fr. 1966, 24, 793.
- 23 - N.T. Le QUANG THUAN, J. GARDENT -
C.R. Acad. Sci. 1968, 267, 1340. Série C
- 24 - W. WIEGREBE, U. KRUGER, H. REINHART, L. FABER
Arch. Pharm. 1968, 301, 50.
- 25 - R.N. BEALE, E.M.F. ROE - J. chem. Soc. 1953, 2760.
- 26 - M. HAMON - Ann. chim. 1965, 10, 213, 13e série.
- 27 - W.R. BRODE, E.G. PEARSON, G.M. WYMAN -
J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 1084.

